

Aus der II. Anaesthesieabteilung
der Städtischen Krankenanstalten Dortmund
Komm. Leiter: Dr. med. Benno Kube

INTRAOPERATIVE DAUERRELAXATION VON KINDERN
UNTER 1 JAHR
MIT DIALLYL-NOR-TOXIFERIN (ALLOFERIN^(R))

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Helfried Leske
aus Forst (Lausitz)

1972

Aus der II. Anaesthesieabteilung
der Städtischen Krankenanstalten Dortmund
Komm. Leiter: Dr.med. Benno Kube

INTRAOPERATIVE DAUERRELAXATION VON KINDERN UNTER 1 JAHR
MIT DIALLYL-NOR-TOXIFERIN (Alloferin^(R))

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Helfried Leske
aus Forst (Lausitz)

Referent: Prof. Dr.med. E. Kolb

Korreferent: Prof. Dr.med. W. Haße



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 10.11.1972

Inhaltsübersicht

	Seite
I. Einleitung und Zielsetzung der Arbeit	5
II. Geschichtliche Entwicklung des Diallyl-nor-toxiferins und seiner Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen	6
III. Wirkungsprofil des Diallyl-nor-toxiferins	
a. Substanzcharakteristik	13
b. Wirkungscharakteristik	13
IV. Wirkung auf die neuromuskuläre Erregungsübertragung	17
V. Auswertung der in der Anwendung von Diallyl-nor-toxiferin bei Kindern unter einem Jahr gewonnenen eigenen Erfahrungen	20
A. Anaesthesiemethode	20
B. Patientengut	24
C. Wirkungen des Diallyl-nor-toxiferins	29
1. Induktionszeit	29
2. Wirkungsintensität	30
3. Wirkungsdauer	31
4. Selektive Wirkung auf die nicht respiratorische Skelettmuskulatur	34
5. Dosierung	35
6. Kumulation	44
7. Verwendbarkeit des Diallyl-nor-toxiferins zur endotrachealen Intubation	46
8. Verstärkung der Relaxationswirkung durch zusätzliche Faktoren und Pharmaka	49
9. Narkosesparender Effekt	55
10. Narkosefähigkeit bei schlechtem Allgemeinzustand	61
11. Langdauernde Eingriffe	65
12. Antagonisierung der Relaxationswirkung	70
13. Postoperativer Zustand	72

	Seite
D. Nebenwirkungen	77
1. Venenverträglichkeit	77
2. Kardio-vasculäre Wirkungen	77
a. Blutdruckveränderungen	77
b. Herzrhythmusveränderungen	77
3. Histaminfreisetzung	77
4. Allergische Reaktionen	78
5. Kaliumfreisetzung	78
6. Substanz- und Wirkungsunverträglichkeiten	78
7. Blockierung vegetativer Ganglien	78
8. Störungen des postoperativen Verlaufs	78
E. Komplikationen	79
F. Indikationen und Kontraindikationen der Diallyl- nor-toxiferin-Anwendung bei Kindern	93
G. Diallyl-nor-toxiferin-Anwendung in verschiedenen Operationsgruppen	95
1. Oesophagusatresien	95
2. Nabelschnurbrüche und Bauchspalten	98
3. Zwerchfell-Anomalien	101
4. Morbus Hirschsprung und abdominosakrale Durchzugsplastik bei Analatresie	104
5. Komplette und inkomplette Gallenwegs- verschlüsse	107
6. Operationen im Kopf- und Halsbereich	
a. Hydrocephalusdrainagen	110
b. Lippenpalten-Plastiken	111
7. Urologische Operationen	114
VI. Diskussion	117
VII. Zusammenfassung	124
VIII. Literaturverzeichnis	127

I. Einleitung und Zielsetzung der Arbeit

Einen beträchtlichen Teil der Gesamtnarkosenzahl stellen Kindernarkosen dar. Mit der Ausweitung der Operationstätigkeit auf dem kindlichen Sektor und der Erschließung neuer Operationsgebiete hat nicht nur die Anzahl der Kindernarkosen ständig zugenommen, sondern es ist darüber hinaus zu einer Zunahme der Zahl von Narkosen mit erhöhtem Schwierigkeitsgrad und vielfach langer Dauer bei Kindern in jedem Alter, auch bei Neu- bzw. Frühgeborenen, und in jedem Allgemeinzustand gekommen.

Hinsichtlich der Narkosemethodik ergab sich die Notwendigkeit, optimale Bedingungen zur Bewältigung der speziellen Probleme besonders der kleinen Kinder zu schaffen. Unter den verschiedenen Fragen der Narkosemethodik gewann auch die Dauerrelaxation mit depolarisationshemmenden Relaxantien zunehmend an Bedeutung.

Ziel dieser Arbeit soll es sein, an Hand der bei der Anwendung von Diallyl-nor-toxiferin zur intraoperativen Dauerrelaxation von 250 Kindern unter 1 Jahr gewonnenen eigenen Erfahrungen festzustellen, inwieweit dieses Muskelrelaxans zur Verwendung bei kleinen Kindern in Kombination mit einer flachen Narkose unter Normo- bis leichter Hyperventilation geeignet ist und welche Besonderheiten bei seiner Anwendung in diesem extremen Altersbereich zu beachten sind.

II. G e s c h i c h t l i c h e E n t w i c k l u n g d e s D i a l l y l - n o r - t o x i f e r i n s u n d s e i n e r A n w e n d u n g b e i N e u g e b o r e n e n u n d S ä u g l i n g e n

Diallyl-nor-toxiferin leitet sich vom C-Toxiferin I ab, einem der Alkaloide des Calebassen-Curare. Die nach ihrer ursprünglichen Verpackungsart als Calebassen- oder Topfcurare (Verpackungsart: Tontöpfchen oder Calebassen = Flaschenkürbisse) und Tubencurare (Verpackungsart: Bambustuben) bezeichneten südamerikanischen Pfeilgifte stellen Gemische einer Vielzahl curarisierend wirkender, aus verschiedenen Strychnospflanzen und Chododendronarten des nördlichen Südamerikas gewonnener Alkaloide dar. Bis jetzt sind etwa 50 Reinalkaloide bekannt. Die wirksamen Substanzen des Calebassen- und Topfcurare gehören zur Gruppe der Indolalkaloide, die Bestandteile des Tubencurare stellen dagegen Di-isochinolin-Verbindungen dar.

Erste Berichte über diese Pfeilgifte gelangten Anfang des 16. Jahrhunderts nach Europa.

1857 konnte CLAUDE BERNARD den Wirkungsmechanismus der Curaresubstanzen aufklären.

1935 erfolgte durch KING die Isolierung und Strukturaufklärung des d-Tubocurarins und des Dimethyl-d-Tubocurarins.

1940 benutzte BENNETT gereinigte und biologisch standardisierte Curarepräparate zur Dämpfung der Muskelkrämpfe bei der Cardiazol- und Elektroschockbehandlung im Rahmen der Therapie psychiatrischer Krankheitsfälle.

1942 zogen GRIFFITH und JOHNSON Curare zur intraoperativen Relaxation heran.

1949 klärten PATON und ZAIMIS die Beziehung zwischen chemischer Konstitution und Wirkung auf. Danach wirken Substanzen maximal relaxierend, die zwei quaternäre Ammoniumgruppen als biologisch wirksame Gruppen in einem Abstand von etwa $14 \overset{\text{O}}{\text{Å}}$, verbunden durch Molekülbrücken von 10 C-

Atomen, aufweisen. Damit war die Möglichkeit zur Vollsynthese von Muskelrelaxantien geschaffen.

1958 gelang der Züricher Arbeitsgruppe von KARRER die chemische Konstitutionsaufklärung des aus dem Calebassen-curare gewonnenen C-Toxiferin I und 1959 seine Synthese aus dem Wieland-Gumlich-Aldehyd, einem Strychnin-Derivat. Toxiferin wirkt länger und stärker auf die motorische Endplatte als d-Tubocurarin, jedoch wesentlich schwächer auf die Ganglien des Sympathikus und noch schwächer auf die des Parasympathikus. Es verursacht keine Histaminfreisetzung. Da seine Wirkungsdauer für Narkosezwecke zu lang und sein Kumulationseffekt zu stark ist, wurde nach einem für die praktischen Belange der Narkose besser brauchbaren Toxiferin-Derivat gesucht, das von der Arbeitsgruppe FÜRST, BOLLER und ELS - wissenschaftliche Mitarbeiter der Firma Hoffmann-La Roche AG - in Form des Diallylnor-toxiferins gefunden wurde. (17, 23)

Infolge seiner depolarisationshemmenden Wirkungsweise, der relativ kurzen Wirkungsdauer, seiner für praktische Zwecke belanglosen Histaminfreisetzung und Blockierung vegetativer Ganglien, der fehlenden Nebenwirkungen und der vollständigen Antagonisierbarkeit bezog das Diallylnor-toxiferin in der Anwendung bei Erwachsenen schon bald einen festen Platz. Seine guten Eigenschaften ließen es darüberhinaus für die Anwendung bei alten Patienten und Kindern besonders geeignet erscheinen.

1963 berichteten TSCHIRREN, OBRECHT und ROTH, daß sich dieses Muskelrelaxans in der Anwendung bei 105 Kindern unter 5 Jahren, unter denen sich 13 Neugeborene im Alter von weniger als 24 Stunden bis zu 3 Wochen befunden hatten, sehr gut bewährt habe. Eine spezifische Empfindlichkeit des Neugeborenen konnte nicht beobachtet werden. Als Narkosetechnik wurde eine Hyperventilationsnarkose mit Lachgas/Sauerstoff beschrieben. Die Diallylnor-toxiferin-Initialdosen lagen bei 150 µg/kg Körpergewicht,

die erste Repetitionsdosis bei 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ und die folgenden Repetitionsdosen bei 30 - 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht. Der Wirkungseintritt wurde nach 40 - 60 Sekunden beobachtet. Antagonisiert wurde mit Neostigmin. Nebenwirkungen waren nicht aufgetreten. Auf den Kumulationseffekt wurde hingewiesen. (51)

1964 und 1965 veröffentlichte BUSH die Ergebnisse seiner Untersuchungen. Er hatte die Substanz bei 321 Kindern im Alter bis zu 15 Jahren angewendet, unter denen sich 83 Kinder unter 1 Jahr und unter diesen 38 Neugeborene befunden hatten. Die von ihm durchgeführte Narkosetechnik war folgende: Nach einer Praemedikation von 0,3 mg Atropin intramuskulär erfolgte bei Neugeborenen die Intubation im Wachzustand vor Narkosebeginn und anschließend wurde relaxiert, während ältere Kinder das Muskelrelaxans nach einer Einleitung mit 4 mg/kg Körpergewicht Thiopental erhielten und danach intubiert wurden. Die Narkosen wurden nach der Intubation mit Stickoxydul und Sauerstoff unter Hyperventilation weitergeführt.

Die verabfolgten Diallyl-nor-toxiferin-Dosen betrugen:

Initialdosis bei Neugeborenen: 500 μg

Initialdosis bei Frühgeborenen: 250 μg

Repetitionsdosis: 125 μg

Bezogen auf das Körpergewicht betrug die Dosierung:

Initialdosis bei Neugeborenen unter 10 Tagen:

120 - 330 $\mu\text{g}/\text{kg}$

Initialdosis bei Säuglingen: 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$

Repetitionsdosis: $1/4 - 1/6$ der Initialdosis

Bei den Neugeborenen betrug das Intervall zwischen der Initialdosis und der ersten Repetitionsdosis im Durchschnitt 54 Minuten, bei den Säuglingen 37 Minuten.

Gute Relaxationsgrade konnten mit den angegebenen Initialdosen für die Intubation (außer bei den Neugeborenen, die wach intubiert wurden) sowie mit den Nachinjektionsdosen für die kontrollierte Beatmung und die Durchführung der

operativen Eingriffe erreicht werden. Die Intubation war etwa eine Minute nach der Injektion des Relaxans leicht durchführbar. Bei zwei Dritteln der Fälle stieg die Herzfrequenz nach Applikation des Relaxans an. Nach Ansicht des Autors ist das möglicherweise keine spezifische Wirkung des Präparates. Die lokale Histaminfreisetzung war sehr viel geringer, als bei der Verwendung von d-Tubocurarin. Neugeborene schienen auf das Relaxans empfindlicher zu reagieren, als die übrigen Kinder unter einem Jahr.

Am Ende der Operation wurde mit 80 µg/kg Körpergewicht Neostigmin nach Vorhergabe von 22 µg/kg Atropin decurarisiert. Wenn das Intervall zwischen der Verabfolgung des Relaxans und des Neostigmins 20 Minuten überschritt, war die Umkehr des myoneuralen Blocks sehr gut. (8,9)

Ebenfalls 1964 berichtete das REIS Jr. über die Anwendung von Diallyl-nor-toxiferin bei 62 Kindern von der Neugeborenenperiode bis zu 4 Jahren. Das Lebensalter betrug bei 3 dieser Kinder weniger als 24 Stunden, bei 4 Kindern 1 - 30 Tage, bei 21 Kindern 1 - 6 Monate und bei 18 Kindern 6 - 12 Monate (= 46 Kinder unter 1 Jahr). Das niedrigste Gewicht betrug 2,89 kg. Die meisten Kinder befanden sich in einem guten Allgemeinzustand. Die Dauer der vorwiegend Abdomen und Thorax betreffenden Eingriffe lag zwischen 20 und 310 Minuten.

Die Praemedikation erfolgte mit Atropin oder einer Kombination aus Atropin und Pethidin.

Die Narkose wurde mit Cyclopropan, Chloraethyl, Äthyläther oder Fluothane eingeleitet und anschließend mit Stickoxydul (42 Fälle) oder mit einem oder zwei der aufgeführten Inhalationsnarkotika in oberflächlicher Weise fortgeführt.

In etwa 87 % der Fälle wurde intubiert, größtenteils vor der Verabfolgung des Relaxans. Wurde vor der Intubation relaxiert, so genügten bei den Säuglingen in fast allen

Fällen 100 - 150 µg/kg Körpergewicht des Muskelrelaxans zur Durchführung der Intubation. Die Zeit bis zur Intubation überschritt in keinem Fall 2 Minuten.

Diallyl-nor-toxiferin wurde als 0,020-, 0,025- oder 0,050-prozentige Lösung intravenös verabfolgt.

Die Dosierung wurde in folgender Weise vorgenommen:

50 - 100 µg/kg Körpergewicht als Initialdosis für Kinder, bei denen keine Vollrelaxation erforderlich war.

150 - 250 µg/kg Körpergewicht als Initialdosis bei Kindern, bei denen Vollrelaxation erforderlich war.

50 - 150 µg/kg Körpergewicht als Repetitionsdosis.

In den Fällen mit Vollrelaxation wurde eine für die chirurgischen Eingriffe ideale Muskeler schlaffung mit Apnoe von 15 - 40 Minuten Dauer erreicht, die von einer deutlichen Hypoventilation von 30 - 50 Minuten Dauer gefolgt war. Es wurden Gesamtdosen von 220 - 370 µg/kg Körpergewicht im Laufe einer Stunde und von 350 - 680 µg/kg im Laufe von 3 Stunden verabfolgt.

Es wurde die Feststellung getroffen, daß es durch die Kombination von Muskelrelaxantien mit analgetischen Narkotikakonzentrationen und Hyperventilation möglich sei, ideale Operationsbedingungen zu schaffen und die schädlichen Auswirkungen einer Narkose auf den kindlichen Organismus auf ein Minimum zu reduzieren. Weiterhin wurde festgestellt, daß bei Kindern eine intensive Muskeler schlaffung in der Zeit von teilweise nur 30 Sekunden, insbesondere bei Neugeborenen und Säuglingen eintritt. Der frühere Wirkungseintritt von Diallyl-nor-toxiferin bei Kindern gegenüber Erwachsenen sei auf die geringere Muskelmasse im Verhältnis zum Körpergewicht und auf den niedrigeren Muskeltonus zurückzuführen. Decurarisiert wurde bei allen Kindern, denen höhere Dosen des Muskelrelaxans verabreicht worden waren, mit Neostigmin unter Vorgabe von Atropin. Bei Eingriffen von kurzer Dauer, bei denen niedrige Dosen Diallyl-

nor-toxiferin gegeben wurden, ist keine Decurarisierung durchgeführt worden. Die Verabfolgung des Neostigmins erfolgte unabhängig von dem Vorhandensein spontaner Atembewegungen. Eine Recurarisierung wurde in keinem Fall beobachtet. Allergische Erscheinungen oder andere Nebenwirkungen traten nicht auf. (37)

1967 erfolgte durch TSCHIRREN, OBRECHT und MARTY eine weitere Veröffentlichung über die Diallyl-nor-toxiferin-Anwendung in Verbindung mit der Hyperventilationsnarkose mit Lachgas. Durch die Hyperventilation mit einem Stickoxydul/Sauerstoff-Gemisch im Verhältnis 6 : 2 wurden die Patienten dabei in eine respiratorische Alkalose versetzt, bei der ein Blut-pH-Wert von mindestens 7,45 erreicht, der $p\text{CO}_2$ jedoch nicht unter 25 mm Hg gesenkt wurde. Mit dieser Methode wurden bis zu dem angegebenen Zeitpunkt u.a. an Kindern unter 1 Jahr 708 Narkosen durchgeführt, u.z.:

unter 1 Woche:	39	Kinder
1 Woche bis 1 Monat:	49	Kinder
1 Monat bis 1 Jahr:	620	Kinder. (52)

In einer weiteren Publikation im Jahre 1967 wies BUSH darauf hin, daß das Alter an sich keine Kontraindikation für die Anwendung von Muskelrelaxantien darstelle. Er empfahl die Applikation genügend großer Dosen eines nicht-depolarisierenden Relaxans und die Durchführung einer Stickoxydul/Sauerstoff-Narkose unter Hyperventilation mit den daraus resultierenden Vorteilen geringer Störanfälligkeit, erstklassiger Operationsbedingungen und der raschen Rückkehr der Schutzreflexe und des Bewußtseins nach der Operation. Diese Routinemethode sei bei nahezu allen oberflächlichen, intraabdominalen oder intrathorakalen Operationen mit einer zu erwartenden Dauer von mehr als 20 bis 30 Minuten Dauer anwendbar. Die Diallyl-nor-toxiferin-Initialdosis betrug 320 $\mu\text{g}/\text{kg}$ und die Repetitionsdosen 40 - 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht bei allen Kindern, mit Aus-

nahme der Neugeborenen, für die der Autor nach Intubation im Wachzustand vor Narkosebeginn die fraktionierte Applikation des Muskelrelaxans in Einzeldosen von 200 µg für reife Neugeborene und 100 µg für unreife Neugeborene bis zum Eintritt des gewünschten Grades der Muskelrelaxation empfahl. Insgesamt benötigte ein gesundes 3 kg schweres Kind gewöhnlich 500 - 750 µg Diallyl-nor-toxiferin in der Initialphase und nach 30 - 40 Minuten 1/4 oder 1/8 der Initialdosis als Nachinjektionsdosis.

Bei Patienten mit Verbrennungen, erhöhtem Grundumsatz oder infektiösen Prozessen mußten höhere Initialdosen verabreicht werden, nach Anwendung von Suxamethonium, Einleitung mit Halothan oder Äther und Erkrankungen der Muskulatur dagegen niedrigere Dosen des Relaxans.

Wegen der hohen Diallyl-nor-toxiferin-Dosen wurde vom Autor eine Decurarisierung mit 70 µg/kg Körpergewicht Neostigmin einige Minuten nach Vorgabe von 20 µg/kg Körpergewicht Atropin in allen Fällen für notwendig erachtet.

(10)

III. Wirkungsprofil des Diallyl-nor-toxiferins

a. Substanzcharakteristik

Präparat:	N,N'-Diallyl-nortoxiferinium-dichlorid
Aggregatzustand:	Fest (kristalline Substanz)
Molekulargewicht:	737,79
Löslichkeit:	In Wasser und Alkohol löslich
Stabilität der Lösung:	Durch Sauerstoff- und Lichteinwirkung instabil
Stabilisierung der Lösung:	Durch Pufferung und Aufbewahrung in dunklen, stickstoffbegasten Ampullen
Handelsform:	Ampullen zu 5 und 10 ml der 0,1-prozentigen Lösung
Warenzeichen:	Alloferin ^(R)
Herstellerfirma:	Hoffmann-La Roche AG

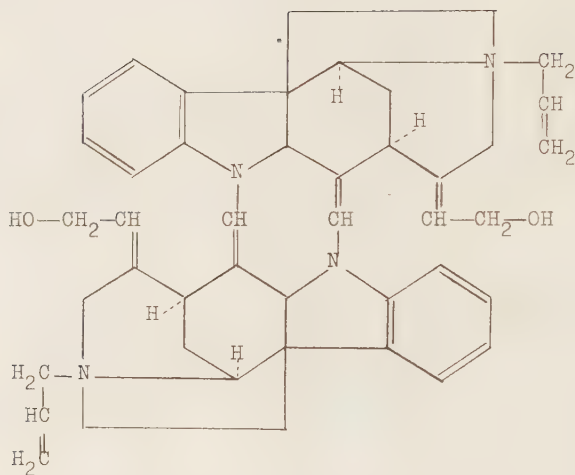
b. Wirkungscharakteristik

Relaxationstyp:	Depolarisationshemmendes Muskelrelaxans
Wirkungseintritt:	Nach durchschnittlich 30 Sekunden bei intravenöser Applikation. Volle Relaxationswirkung bei Erwachsenen nach etwa 2 - 3 Minuten, bei Kindern nach etwa 1 - 2 Minuten
Wirkungsstärke:	Stärker als d-Tubocurarin und schwächer als Toxiferin. Das Verhältnis der äquieffektiven Dosen der Substanzen d-Tubocurarin, Diallyl-nortoxiferin und Toxiferin beträgt beim Menschen etwa 2 : 1 : 0,25

- Wirkungsdauer: Etwas kürzer wirksam als d-Tubocurarin
- Wirkung auf die vegetativen Ganglien: Die Blockdosis des Diallyl-nor-toxiferins für die Ganglien des Sympathikus und Parasympathikus betrug im Tierversuch das 50-fache der neuromuskulären Blockdosis (Bei d-Tubocurarin das 11-fache und bei Toxiferin das 80-fache)
- Herzwirkung: Keine Störung der Herzleistung sowie der Erregungsbildung und -leitung. Am Herz-Lungen-Präparat und am spontan schlagenden isolierten Vorhof des Meerschweinchens negativ chronotrope und positiv inotrope Wirkung
- Histaminfreisetzung: Keine Erhöhung des Histaminspiegels im Blut. Zeichen einer geringen Histaminvermehrung im Intracutantest, jedoch deutlich weniger als bei d-Tubocurarin und Dimethylcurarin
- Verträglichkeit: Allgemeine Verträglichkeit: gut, Venenverträglichkeit: gut. Keine Veränderungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts, keine Hyper-salivation oder gesteigerte Bronchialsekretion, keine Veränderung des Blutbildes oder der gebräuchlichen Laborwerte, kein Anhalt für Parenchymschädigungen, keine Beeinträchtigung der Kreislauffunktion

- Kumulation: Ein leichter kumulativer Effekt ist vorhanden, jedoch sicher nicht größer als bei d-Tubocurarin. Bei Nachinjektion von Methylcurarin nach Diallyl-nor-toxiferin wurde ein überadditiver Kumulationseffekt festgestellt.
- Ausscheidung: Wahrscheinlich nach vorübergehender Bindung an saure Mucopolysaccharide Elimination in unveränderter Form hauptsächlich über die Niere und zu einem Teil über die Galle. Eine Metabolisierung wurde bisher nicht nachgewiesen
- Antagonisierbarkeit: Wie alle depolarisationshemmenden Relaxantien ist auch Diallyl-nor-toxiferin durch Cholinesterasehemmer prompt und vollständig antagonisierbar

(1, 2, 3, 8, 9, 10, 14, 15, 17, 22, 30, 34, 42, 43, 44, 45, 54, 55)



Strukturformel von Diallyl-nor-toxiferin

(34, 41, 54)

IV. Wirkung auf die neuro-
muskuläre Erregungsüber-
tragung

Diallyl-nor-toxiferin bewirkt, wie alle Curaresubstanzen, eine Lähmung der Skelettmuskulatur, indem es auf der postsynaptischen Membran die Acetylcholinrezeptoren besetzt und für das Acetylcholin blockiert. Weder die während des Ruhepotentials vereinzelt freigesetzten Acetylcholinquanten von jeweils etwa 1000 Molekülen, noch die durch einen Nervenimpuls plötzlich und synchron aus der praesynaptischen Nervenendigung freigesetzten etwa 100 bis 1000 Quanten können dann nach Passage des wenige hundert Å breiten synaptischen Spalts an ihren Rezeptoren wirksam werden und eine Depolarisation der Endplattenmembran hervorrufen. Die Acetylcholinesterase, die in hoher Konzentration vorhanden ist und in den Falten der postsynaptischen Membran histochemisch nachgewiesen wurde, spaltet die normalerweise freigesetzte Acetylcholinmenge in weniger als 1 msec. in Acetat und Cholin. Ausgangssubstanzen für die Resynthese von Acetylcholin sind Cholin und aktivierte Essigsäure (Acetyl-Coenzym A). Die Speicherung des Acetylcholins erfolgt wahrscheinlich in elektronenmikroskopisch nachgewiesenen Bläschen oder Vesikeln in der praesynaptischen Nervenendigung, die einen Durchmesser von 300 - 500 Å haben. Das Vorhandensein von Calcium-Ionen ist für die Freisetzung des Acetylcholins unbedingte Voraussetzung, Magnesium-Ionen, Botulinus-Toxin und Calcium-Ionen-Mangel hemmen die Freisetzung.

Eine kompetitive Hemmung an der postsynaptischen Membran, ähnlich wie durch die Curare-Substanzen, und eine gleichzeitige Verringerung der Acetylcholinfreisetzung an der praesynaptischen Nervenfaser, ähnlich wie durch Magnesium-Ionen, wird durch Antibiotika, wie Neomycin, Streptomycin, Kanamycin, Polymyxin und andere erzeugt. Durch eine "stabi-

lisierende" Wirkung auf die Endplattenmembran in nicht näher gekennzeichnete Art wirkt Äther gleichsinnig mit dieser Substanzgruppe.

Cholinesterasehemmstoffe, wie das Alkaloid Physostigmin (Eserin), Neostigmin, Pyridostigmin, Edrophonium und die Alkylphosphatester, die als Insektenvernichtungsmittel verwendet werden, können mit der Cholinesterase reagieren und dadurch die hydrolytische Spaltung des Acetylcholins verhindern. Als Folge davon reichert sich Acetylcholin im synaptischen Spaltraum an. Diese durch Cholinesterasehemmer verursachte Acetylcholinanreicherung kann therapeutisch zur Decurarisierung ausgenutzt werden, da das Acetylcholin in größerer Menge die Curare-Substanzen schließlich wieder vom Rezeptor verdrängen kann.

(33, 38, 47, 50)

Recurarisierungseffekte können auftreten, wenn die Wirkungsdauer der Curare-Substanzen die der Cholinesterasehemmstoffe eindeutig übertrifft. Die Gefahr der Recurarisierung ist bei kurzwirksamen Curare-Präparaten, wie Di-allyl-nor-toxiferin, auf ein Minimum verringert, jedoch ist bei der gleichzeitigen Anwendung additiv oder überadditiv wirkender Substanzen oder bei Ausscheidungsstörungen das Wiederauftreten einer Curarisierung nach einer zu früh durchgeführten Decurarisierung möglich.

Nach einem hypothetischen Modell von WASER besetzen die Curare-Moleküle nicht die Acetylcholinrezeptoren, sondern setzen sich auf die Poren in der postsynaptischen Membran, durch die normalerweise der Natrium- und Kalium-Ionen-Austausch erfolgt und verhindern den Ionenaustausch. Neben diesen Poren befinden sich in großer Anzahl die cholinergischen Rezeptoren. Werden sie durch Acetylcholin besetzt, so kontrahiert sich die Membran, die Poren werden geöffnet, und der Ionenaustausch findet statt, solange die Poren nicht durch Curare-Substanzen blockiert werden. Sofern jedoch ein Curare-Block besteht, erfolgt bei nor-

maler Acetylcholinausschüttung kein Ionenaustausch. Wird aber die Acetylcholinmenge durch Anwendung von Cholinesterasehemmstoffen erhöht, dann resultiert daraus wahrscheinlich eine stärkere Kontraktion der Membran mit übernormaler Erweiterung der Poren und ein Ionenaustausch und damit eine Depolarisation kommt trotz der Anwesenheit der Curare-Moleküle zustande. (55)

Eine besondere Stellung hinsichtlich der neuromuskulären Übertragung nehmen die Neugeborenen ein. Bei ihnen wurde zumindest in den ersten 10 Lebenstagen von der Mehrzahl der Untersucher eine größere Empfindlichkeit gegenüber depolarisationshemmenden und eine geringere Empfindlichkeit gegenüber depolarisierenden Muskelrelaxantien gefunden. Die geringere Empfindlichkeit gegenüber den depolarisierenden Relaxantien scheint dadurch erklärbar zu sein, daß wohl doch eine größere Empfindlichkeit gegen diese Substanzen besteht, durch schnelleren Abbau jedoch der Verbrauch gesteigert und damit eine geringere Empfindlichkeit vorgetäuscht wird. Depolarisierende Muskelrelaxantien führen nicht eindeutig zu einem einheitlichen neuromuskulären Blockbild, sondern weisen auch Eigenschaften auf, die auf eine zusätzliche Depolarisationshemmung schließen lassen. Neugeborene scheinen demnach bei der Anwendung von depolarisierenden Relaxantien rasch einen "Dual-Block" zu entwickeln. Sie weisen in ihrer neuromuskulären Übertragung Ähnlichkeiten mit der Myasthenia gravis auf, die auch als ein persistierender congenitaler Defekt diskutiert wird. Dennoch hat sich zumindest die Anwendung depolarisationshemmender Muskelrelaxantien als durchführbar und notwendig herausgestellt und kann unter Beachtung einiger Vorsichtsmaßnahmen auch als klinisch sicher angesehen werden. Selbst bei den Neu- und Frühgeborenen stellt das Alter keine Kontraindikation für die Anwendung dieser Substanzen mehr dar.

(6, 7, 8, 10, 11, 12, 29, 35, 36, 46)

V. Auswertung der in der Anwendung von Diallyl-nor-toxi-ferin bei Kindern unter einem Jahr gewonnenen eigenen Erfahrungen

A. Anaesthesiemethode

Bei über 700 Kindern, unter denen sich 430 Kinder unter einem Jahr befanden, wurde Diallyl-nor-toxi-ferin zur intra-operativen Dauerrelaxation verwendet. Über die ersten 250 Kinder unter 1 Jahr soll hier berichtet werden. Die dabei durchgeführte Narkosemethode war folgende:

Praemedikation:

Der überwiegende Teil der Kinder erhielt 30 - 45 Minuten vor Narkosebeginn 0,1 mg Atropin intramuskulär. Zusätzlich erhielten die Kinder im zweiten Lebenshalbjahr bei gutem Allgemeinzustand noch Promethazin (Atosil ^(R)) in einer Dosierung von etwa 1 mg/kg Körpergewicht i.m.

Bei Kindern im schlechten Allgemeinzustand, mit Herzfehlern, Fieber, Tachycardie und teilweise auch bei den Neu- und Frühgeborenen wurden die Atropindosen reduziert oder ganz weggelassen.

Der Mehrzahl der Kinder wurde am Vorabend der Operation oder am Operationstag Vitamin K₁ (Konaktion ^(R)) in einer Dosierung von etwa 1 mg/kg Körpergewicht intramuskulär verabfolgt.

Narkose-Einleitung:

Die Einleitung der Narkosen erfolgte in den meisten Fällen durch Inhalation von Halothan in einer Konzentration bis zu maximal 4 Vol.-Prozent und Sauerstoff/Stickoxydul im Verhältnis 1 : 1 über das Stephen-Slater-Ventil mit Rendell-Baker-Masken.

Neugeborene wurden meist wach vor Narkosebeginn, einige Kinder in Narkose unter Relaxation, die überwiegende Zahl der Kinder jedoch in tiefer Narkose ohne Relaxation bei erhaltener Spontanatmung intubiert. Zur Intubation wurden Deming-Katheter, Magill-Tuben ohne Manschette und in einigen Fällen manschettenlose, flexible Spiralkatheter verwendet.

Narkose-Durchführung:

Im Anschluß an die Intubation wurde den noch nicht relaxierten Kindern Halothan in einer Konzentration bis maximal 1 - 1,5 bis gelegentlich 2 Vol.-Prozent mit Stickoxydul und Sauerstoff im Verhältnis 1 : 1 verabfolgt. Bei Kindern im schlechten Zustand wurden natürlich entsprechend niedrigere Narkosegas-Konzentrationen verwendet.

Nach der Intubation wurde die Spontanatmung in den meisten Fällen zunächst aufrechterhalten und es gelangte ein modifiziertes Stephen-Slater-Ventil in Kombination mit einem Ayre'schen T-Stück mit aufgestecktem Ausatemungsventil zur Anwendung, das auch in den Fällen mit manueller Beatmung beibehalten wurde. Nach der in der Regel in dieser Phase durchgeführten Venae sectio, dem Anschließen der Überwachungseinrichtungen und der Lagerung der Kinder zur Operation erfolgte die Relaxation durch intravenöse Injektion von Diallyl-nor-toxiferin. In 18 Fällen wurde mit der Relaxation bereits vor der Intubation begonnen. Mit dem Beginn der Relaxation wurde in nahezu allen Fällen auf maschinelle und in einigen Fällen auf manuelle Beatmung übergegangen. Die Halothan-Konzentration wurde auf Werte um 0,4 Vol.-Prozent oder darunter gesenkt bei einem Sauerstoff/Stickoxydul-Mischungsverhältnis von weiterhin 1 : 1. Die maschinelle Beatmung wurde als Positiv-negativ-Druckbeatmung mit dem Dräger-Narkosespiromaten 650 und dem Kinderbeatmungskopf durchgeführt. Die Ventilationsgrößen wurden nach Beatmungsnomogrammen und den klinischen Erfor-

dernissen festgelegt. Angestrebt wurde in allen Fällen eine Normoventilation beziehungsweise Hyperventilation nur leichten Grades.

Während der Narkose wurde die Temperatur der Kinder durch eine mit einem regulierbaren Wärme- und Kühlaggregat verbundene wasserdurchströmte Matte auf dem Operationstisch möglichst im Normbereich gehalten. Mattentemperatur und kindliche Temperatur wurden kontinuierlich überwacht. Der Zugang zum Kreislaufsystem war jeweils durch einen Venenkatheter gesichert. Alle Kinder erhielten Infusionen. Die Dosierung erfolgte bei kleinen Mengen mit einem Perfusor. Die Blutsubstitution wurde in den erforderlichen Fällen unverzüglich und möglichst genau durchgeführt. Die kontinuierliche Überwachung erfolgte durch ein prae-cordial auf dem Thorax befestigtes Mikrofon, EKG-Ableitung mit Frequenzmessung, periphere Pulsabnahme mit Frequenzmessung und Temperaturmessung. Eine Blutdruckmessung wurde nur in Einzelfällen durchgeführt. Die Narkoseführung wurde im wesentlichen nach folgenden Kriterien ausgerichtet:

- Alter und Allgemeinzustand der Kinder
- Art und Dauer der Eingriffe
- Art der vorliegenden Störungen
- Lungen- und Herz-Kreislaufverhältnisse der Kinder
- Thoraxexkursionen
- Daten der Beatmungsnomogramme
- Blutfarbe
- Hautfarbe
- Pulsfrequenz
- Qualität des peripheren Pulses (Pulskurve)
- Lautstärke und Qualität der Herzaktion und des Beatmungsgeräusches
- Elektrokardiogramm
- Temperatur des Kindes
- Muskeltonus

Haematokritbestimmung
zeitgerechtes Abklingen der Relaxation
u.v.m.

Am Schluß der Narkosen wurde in der Regel decurarisiert.
Die Extubation erfolgte in keinem Fall vor der Wiederher-
stellung einer einwandfreien Spontanatmung.

B. Patientengut

Das Patientenkollektiv von 250 Kindern unter 1 Jahr stellt ein fortlaufend angefallenes, inhomogenes, kinderchirurgisches Operationsgut dar. Eine besondere Auswahl nach bestimmten Gesichtspunkten erfolgte nicht. Das Patientengut umfaßt alle Altersstufen des ersten Lebensjahres, einschließlich der Neu- und Frühgeborenen, die unterschiedlichsten Operationsgruppen, sowie Kinder in jedem Allgemeinzustand.

Die Alterseinteilung der Kinder wurde in folgender Weise vorgenommen, die auch allen weiteren Auswertungen zu Grunde liegt:

1. Neugeborene: Hierzu zählen alle Kinder bis zum 14. Tag
2. Kinder im 1. Vierteljahr: Hierzu wurden alle Kinder vom 15. Tag bis zum Ende des 3. Monats gerechnet, also ohne die Neugeborenen
3. Kinder im 2. Vierteljahr: 4. bis 6. Lebensmonat
4. Kinder im 2. Halbjahr: 7. bis 12. Lebensmonat

Die Altersverteilung der 250 Fälle war folgende:

1. Neugeborene:	79 Fälle
2. Kinder im 1. Vierteljahr:	64 Fälle
3. Kinder im 2. Vierteljahr:	42 Fälle
4. Kinder im 2. Halbjahr:	65 Fälle

Die Gruppen der Neugeborenen und Kinder im 1. Vierteljahr gliedern sich weiterhin auf:

1. Lebenstag:	25 Kinder
2. Lebenstag:	21 Kinder
3. Lebenstag:	4 Kinder
4. Lebenstag:	12 Kinder
5. Lebenstag:	3 Kinder
6. Lebenstag:	1 Kind

7. Lebenstag:	1 Kind
8. - 14. Lebenstag:	12 Kinder
15. - 21. Lebenstag:	10 Kinder
22. Tag - Ende 1. Monat:	14 Kinder
2. und 3. Monat:	40 Kinder

Geschlechtsverteilung der 250 Fälle:

männlich:	153 Fälle
weiblich:	97 Fälle

Gewichte der Kinder:

1 - 1,5 kg:	1 Fall
1,5 - 2 kg:	14 Fälle
2 - 2,5 kg:	17 Fälle
2,5 - 3 kg:	36 Fälle
3 - 5 kg:	75 Fälle
5 - 10 kg:	104 Fälle
über 10 kg:	3 Fälle

Das niedrigste Gewicht betrug 1,48 kg

Das höchste Gewicht betrug 11,40 kg

Operationszeiten:

0 - 1 Stunde:	29 Fälle
1 - 2 Stunden:	128 Fälle
2 - 3 Stunden:	66 Fälle
3 - 4 Stunden:	22 Fälle
4 - 5 Stunden:	4 Fälle
5 - 6 Stunden:	1 Fall

Die kürzeste Operationsdauer betrug 25 Minuten

Die längste Operationsdauer betrug 5 Stunden und 55 Minuten

Nach ihrem Allgemeinzustand (AZ) vor der Operation wurden die Kinder in folgende Gruppen eingeteilt:

- AZ 1 = normal gesund, keine Krankheitssymptome
AZ 2 = leicht krank (mit Krankheitssymptomen, ohne Beeinträchtigung vitaler Funktionen)
AZ 3 = schwer krank (mit Beeinträchtigung oder Gefährdung vitaler Funktionen)
AZ 4 = chronisch krank / invalidisiert (diese Gruppe war unter dem Patientengut nicht vertreten)
AZ 5 = moribund, stirbt voraussichtlich im Laufe der nächsten 24 Stunden

Aus der folgenden Aufstellung geht die Verteilung der Fälle innerhalb der einzelnen Altersgruppen nach dem praenarkotischen Allgemeinzustand hervor:

1. Neugeborene:	AZ 1	=	0	Fälle
	AZ 2	=	12	Fälle
	AZ 3	=	52	Fälle
	AZ 5	=	15	Fälle
2. Kinder im 1. Vierteljahr:	AZ 1	=	3	Fälle
	AZ 2	=	12	Fälle
	AZ 3	=	44	Fälle
	AZ 5	=	5	Fälle
3. Kinder im 2. Vierteljahr:	AZ 1	=	10	Fälle
	AZ 2	=	15	Fälle
	AZ 3	=	16	Fälle
	AZ 5	=	1	Fall
4. Kinder im 2. Halbjahr:	AZ 1	=	17	Fälle
	AZ 2	=	26	Fälle
	AZ 3	=	20	Fälle
	AZ 5	=	2	Fälle

Einteilung der durchgeführten operativen Eingriffe:

Laparotomien	165	Fälle
Thorakotomien	21	Fälle
Periphere Eingriffe	61	Fälle
Kombinierte Laparo- und Thorakotomien	2	Fälle
Laparotomie und peripherer Eingriff	1	Fall

Verteilung der operativen Eingriffe auf die Altersgruppen:

1. Neugeborene:

Laparotomien	59	Fälle
Thorakotomien	15	Fälle
Periphere Eingriffe	3	Fälle
Kombinierte Laparo- und Thorakotomie	1	Fall
Laparotomie und peripherer Eingriff	1	Fall

2. Kinder im 1. Vierteljahr:

Laparotomien	41	Fälle
Thorakotomien	3	Fälle
Periphere Eingriffe	20	Fälle

3. Kinder im 2. Vierteljahr:

Laparotomien	24	Fälle
Periphere Eingriffe	18	Fälle

4. Kinder im 2. Halbjahr:

Laparotomien	41	Fälle
Thorakotomien	3	Fälle
Periphere Eingriffe	20	Fälle
Kombinierte Laparo- und Thorakotomie	1	Fall

Von den 250 Fällen waren 123 Not- oder Eilfälle, die übrigen 127 Fälle kamen geplant zur Operation.

Die Prozentzahlen der folgenden Aufstellung geben das Verhältnis der Not- oder Eilfälle zur gesamten Fallzahl der jeweiligen Altersgruppe an.

Anteil der Not- und Eilfälle in den einzelnen Altersgruppen:

1. Neugeborene:	76 Fälle = 96,20 %
2. Kinder im 1. Vierteljahr:	29 Fälle = 45,31 %
3. Kinder im 2. Vierteljahr:	11 Fälle = 26,19 %
4. Kinder im 2. Halbjahr:	7 Fälle = 10,77 %

Die Anzahl der Frühgeburten in der Neugeborenen-Gruppe betrug 32 Fälle.

C. Wirkungen des Diallyl-nor-toxiferins

1. Induktionszeit

Der Wirkungseintritt erfolgte im Durchschnitt nach etwa 30 Sekunden. Das Wirkungsmaximum wurde nach etwa 1 - 2 Minuten erreicht. Bei den Repetitionsdosen schien die Wirkung etwas schneller einzutreten. Ähnliche Beobachtungen machten auch DROST, BÖHMERT und HENSCHERL an Erwachsenen, die neben der Abhängigkeit des Wirkungseintritts von der Höhe der injizierten Dosis auch eine auffällige Verkürzung des Wirkungseintritts bei mehrmaligen Nachinjektionen feststellten. (15)

Systematische und genaue Messungen konnten in den vorliegenden Fällen nicht durchgeführt werden, da alle Injektionsdosen durch die relativ langen Infusionsleitungen zu den Kindern befördert werden mußten und die Verhältnisse keine raschen Injektionsgeschwindigkeiten zuließen. Nach den Initialdosen wurde fast immer sofort beatmet und auf die Messung der Dauer bis zum Eintritt der Apnoe meist verzichtet, um die Kinder keinen zusätzlichen Gefährdungen auszusetzen.

Die beobachteten Zeiten bis zum Eintritt der Wirkung und des Wirkungsmaximums stimmen mit den Untersuchungsergebnissen von BUSH und des REIS Jun. überein. (8, 9, 37)

Die Zeit bis zum Eintritt der Vollrelaxation scheint bei Kindern mit 1 - 2 Minuten etwas kürzer zu sein, als bei Erwachsenen, bei denen sie mit 2 - 3 Minuten angegeben wird. (15, 42)

Auffällige Änderungen des Wirkungseintritts bei Einzelfällen oder Patientengruppen wurden nicht festgestellt. Weiterhin wurden keine Fälle beobachtet, bei denen kein Wirkungseintritt erfolgte.

2. Wirkungsintensität

Wirkungsstärke und -dauer der Muskelrelaxantien unterliegen dem Einfluß einer Reihe zusätzlicher Faktoren und sind nach FREY und FISCHER abhängig von Dosis, Applikationsart, Injektionsgeschwindigkeit, Temperatur, Beatmungstechnik, Narkotika, physiologischem und pathologischem Zustand des Patienten. (17)

Mit den in den vorliegenden Fällen applizierten Diallylnor-toxiferin-Initialdosen zwischen 44 und 313 µg/kg und den Repetitionsdosen zwischen 22 und 227 µg/kg Körpergewicht wurde bei allen Kindern ein Relaxationsgrad erreicht, der den operativen Anforderungen voll genügte. Spontanatmung und Spontanbewegungen waren in jedem Fall erloschen. Geringe Unterschiede im Relaxationsgrad lagen darin, daß in manchen Fällen eine völlige Tonuslosigkeit der Muskulatur ununterbrochen aufrechterhalten werden mußte, wie z.B. bei den Kindern mit Bauchspalten, Nabelschnurbrüchen und Zwerchfellanomalien, während in anderen Fällen beim Wiederauftreten eines geringen und nicht störenden Muskeltonus nicht immer sofort wieder relaxiert zu werden brauchte, sondern gelegentlich erst dann, wenn wiedereinsetzende Spontanatmung und Spontanbewegungen es erforderten. Die Relaxationsintensität hielt meist eine Zeitlang in etwa gleicher Stärke an, um dann rasch abzufallen. Auch AHNEFELD, FREY und HALMÁGYI sowie DROST, BÖHMERT und HENSCHEL berichteten über das oft plötzliche Abklingen der Atemmuskellähmung nach einer Zeit vollständiger Relaxation. Diese Eigenschaft des Diallylnor-toxiferins in derartiger Ausprägung wird als charakteristisch für das Präparat angesehen. (2, 3, 15)

3. Wirkungsdauer

Die Mittelwerte aller verabfolgten Diallyl-nor-toxiferin-Dosen und deren durchschnittliche Relaxationsdauer betrugen in den einzelnen Altersgruppen:

1. Neugeborene:

Dosis-Mittelwert	96 $\mu\text{g/kg}$
Mittlere Relaxationsdauer	32 Minuten

2. Kinder im 1. Vierteljahr:

Dosis-Mittelwert	97 $\mu\text{g/kg}$
Mittlere Relaxationsdauer	27 Minuten

3. Kinder im 2. Vierteljahr:

Dosis-Mittelwert	98 $\mu\text{g/kg}$
Mittlere Relaxationsdauer	26 Minuten

4. Kinder im 2. Halbjahr:

Dosis-Mittelwert	102 $\mu\text{g/kg}$
Mittlere Relaxationsdauer	29 Minuten

Für die ersten drei applizierten Dosen des Muskelrelaxans und ihre Wirkungsdauer betrugen die Mittelwerte in den Altersgruppen:

1. Neugeborene:

Mittlere Initialdosis	117 $\mu\text{g/kg}$
Anzahl der Dosen	79
Mittlere Wirkungsdauer	21 Minuten
Mittlere 1. Repetitionsdosis	99 $\mu\text{g/kg}$
Anzahl der Dosen	75
Mittlere Wirkungsdauer	28 Minuten
Mittlere 2. Repetitionsdosis	90 $\mu\text{g/kg}$
Anzahl der Dosen	61
Mittlere Wirkungsdauer	31 Minuten

2. Kinder im 1. Vierteljahr:

Mittlere Initialdosis	119	µg/kg
Anzahl der Dosen	64	
Mittlere Wirkungsdauer	16	Minuten
Mittlere 1. Repetitionsdosis	97	µg/kg
Anzahl der Dosen	63	
Mittlere Wirkungsdauer	23	Minuten
Mittlere 2. Repetitionsdosis	90	µg/kg
Anzahl der Dosen	52	
Mittlere Wirkungsdauer	29	Minuten

3. Kinder im 2. Vierteljahr:

Mittlere Initialdosis	123	µg/kg
Anzahl der Dosen	42	
Mittlere Wirkungsdauer	18	Minuten
Mittlere 1. Repetitionsdosis	100	µg/kg
Anzahl der Dosen	40	
Mittlere Wirkungsdauer	26	Minuten
Mittlere 2. Repetitionsdosis	91	µg/kg
Anzahl der Dosen	33	
Mittlere Wirkungsdauer	21	Minuten

4. Kinder im 2. Halbjahr:

Mittlere Initialdosis	132	µg/kg
Anzahl der Dosen	65	
Mittlere Wirkungsdauer	16	Minuten
Mittlere 1. Repetitionsdosis	100	µg/kg
Anzahl der Dosen	65	
Mittlere Wirkungsdauer	27	Minuten
Mittlere 2. Repetitionsdosis	94	µg/kg
Anzahl der Dosen	53	
Mittlere Wirkungsdauer	32	Minuten

Aus den Auswertungen ist die relativ kurze Wirkungsdauer des Diallyl-nor-toxiferins zu erkennen, die bei der Höhe der applizierten Dosen hauptsächlich in dem Bereich um 20 - 30 Minuten lag. Weiterhin ist die Zunahme der Wirkungsdauer mit der Zahl der verabreichten Dosen bei gleichzeitig abnehmender Dosishöhe ersichtlich, die zumindest teilweise als Ausdruck des Kumulationseffektes angesehen werden kann. In den Altersstufen der Kinder des ersten Lebensjahres fiel die Wirkungsdauer des Diallyl-nor-toxiferins von den Neugeborenen zu den älteren Kindern hin leicht ab, obwohl mit zunehmendem Alter etwas höhere Dosen verabfolgt wurden.

Die Wirkungsdauer unterliegt ebenso wie die Wirkungsintensität naturgemäß einer großen Schwankungsbreite, die als Folge des Einflusses einer Anzahl von Faktoren zustande kommt. So gewann beispielsweise KRONSCHWITZ bei relaxometrischen Untersuchungen an Erwachsenen den Eindruck, daß die Wirkungsdauer bei großen Dosen Diallyl-nor-toxiferin länger sei, als bei der Injektion der gleichen Menge in mehreren kleinen Dosen. (27)

Außer den in den Abschnitten "Wirkungsintensität" und "Verstärkung der Relaxationswirkung durch zusätzliche Faktoren und Pharmaka" aufgeführten Einflüssen dürften auch teils individuelle, teils alters- oder krankheitsbedingte Faktoren eine Rolle spielen, wie Größe des Extracellulärtraumes, Verhältnis der Muskelmasse zum gesamten Körpergewicht, Ausmaß, Verteilung und Bindungsaktivität sekundärer Bindungsorte für das Muskelrelaxans, z.B. saure Mucopolysaccharide, und vieles mehr.

4. Selektive Wirkung auf die nicht respiratorische Skelettmuskulatur

Diallyl-nor-toxiferin weist eine Wirkungsdissoziation zwischen der Lähmung der Atmungsmuskulatur und der Lähmung der nicht respiratorischen Skelettmuskulatur auf mit eindeutig stärkerer Wirkung auf die nicht respiratorische Skelettmuskulatur und einem stärkeren aussparenden Effekt auf die Muskulatur des Zwerchfells und die übrige Atmungsmuskulatur. (1, 2, 3, 42, 54)

Dieser Effekt wurde von dos REIS Jun. auch an Kindern beobachtet. (37)

BUSH bevorzugte bei Kindern unter Vermeidung der Ausnutzung der "respiratory sparing action" des Diallyl-nor-toxiferins die Anwendung hoher Dosen des Muskelrelaxans zwecks Durchführung flacher Narkosen. (8)

Hinsichtlich dieser Wirkungsdissoziation wurden an dem eigenen Krankengut keine Untersuchungen vorgenommen, da es nicht als vertretbar angesehen wurde, Kinder mit angelähmter Atmungsmuskulatur spontan atmen zu lassen. Alle Kinder wurden konsequent relaxiert und kontrolliert beatmet, wobei in allen Fällen in flacher Narkose ein Relaxationsgrad bestand, bei dem Spontanatmung und Spontanbewegungen der Kinder erloschen waren.

Am Ende der Narkosen wurde auch bei Fällen mit suffizient erscheinender Spontanatmung bis auf wenige Ausnahmen immer decurarisiert, um einen möglicherweise vorhandenen und infolge der Wirkungsdissoziation unter Umständen nicht klar erkennbaren Wirkungsüberhang des Relaxans über das Narkoseende hinaus sicher zu vermeiden.

5. Dosierung

Die Dosierung wurde nach dem Gewicht vorgenommen, da diese Methode für die Routineanwendung des Präparates die leichtere Durchführbarkeit aufwies und gegenüber der Dosierung nach Körperoberfläche keine Nachteile zu haben schien. Insgesamt wurden 978 Diallyl-nor-toxiferin-Dosen in folgender Verteilung injiziert:

Neugeborene:	277	Dosen
Kinder im 1. Vierteljahr:	258	Dosen
Kinder im 2. Vierteljahr:	171	Dosen
Kinder im 2. Halbjahr:	272	Dosen

Die Initialdosen betrugen:

Neugeborene:

Anzahl der Initialdosen:	79	
Niedrigste Initialdosis:	44	µg/kg
Höchste Initialdosis:	263	µg/kg
Mittlere Initialdosis:	117	µg/kg

Kinder im 1. Vierteljahr:

Anzahl der Initialdosen:	64	
Niedrigste Initialdosis:	51	µg/kg
Höchste Initialdosis:	238	µg/kg
Mittlere Initialdosis:	119	µg/kg

Kinder im 2. Vierteljahr:

Anzahl der Initialdosen:	42	
Niedrigste Initialdosis:	65	µg/kg
Höchste Initialdosis:	313	µg/kg
Mittlere Initialdosis:	123	µg/kg

Kinder im 2. Halbjahr:

Anzahl der Initialdosen:	65	
Niedrigste Initialdosis:	48	µg/kg
Höchste Initialdosis:	277	µg/kg
Mittlere Initialdosis:	132	µg/kg

137 der 250 Initialdosen = 54,8 % lagen in der Größenordnung zwischen 90 und 120 $\mu\text{g/kg}$ mit dem Maximum in allen Altersgruppen bei 100 - 110 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht.

Anzahl und Größenordnung der Initialdosen in den vier Altersgruppen:

		Ngb.	1. Vj.	2. Vj.	2. Hj.
über	200 $\mu\text{g/kg}$	4	2	1	3
150 -	200 $\mu\text{g/kg}$	8	8	7	15
120 -	150 $\mu\text{g/kg}$	5	12	6	17
110 -	120 $\mu\text{g/kg}$	16	8	7	9
100 -	110 $\mu\text{g/kg}$	21	17	11	13
90 -	100 $\mu\text{g/kg}$	12	10	8	5
unter	90 $\mu\text{g/kg}$	13	7	2	3

Repetitionsdosen:

Neugeborene:

Anzahl der Repetitionsdosen:	198	
Niedrigste Repetitionsdosis:	22	$\mu\text{g/kg}$
Höchste Repetitionsdosis:	227	$\mu\text{g/kg}$
Mittlere Repetitionsdosis:		
1. Stunde:	90	$\mu\text{g/kg}$
2. Stunde:	84	$\mu\text{g/kg}$

Kinder im 1. Vierteljahr:

Anzahl der Repetitionsdosen:	194	
Niedrigste Repetitionsdosis:	28	$\mu\text{g/kg}$
Höchste Repetitionsdosis:	158	$\mu\text{g/kg}$
Mittlere Repetitionsdosis:		
1. Stunde:	95	$\mu\text{g/kg}$
2. Stunde:	78	$\mu\text{g/kg}$
3. Stunde:	84	$\mu\text{g/kg}$

Kinder im 2. Vierteljahr:

Anzahl der Repetitionsdosen:	129	
Niedrigste Repetitionsdosis:	35	µg/kg
Höchste Repetitionsdosis:	208	µg/kg
Mittlere Repetitionsdosis:		
1. Stunde:	93	µg/kg
2. Stunde:	81	µg/kg
3. Stunde:	72	µg/kg

Kinder im 2. Halbjahr:

Anzahl der Repetitionsdosen:	207	
Niedrigste Repetitionsdosis:	25	µg/kg
Höchste Repetitionsdosis:	179	µg/kg
Mittlere Repetitionsdosis:		
1. Stunde:	94	µg/kg
2. Stunde:	86	µg/kg
3. Stunde:	89	µg/kg

Die Wiedergabe der mittleren Repetitionsdosen weiterer Stunden wurde wegen der geringen Zahl der Dosen unterlassen.

Anzahl und Größenordnung der Repetitionsdosen in den vier Altersgruppen:

			Ngb.	1. Vj.	2. Vj.	2. Hj.
über	200	µg/kg	1	0	1	0
150 -	200	µg/kg	3	2	3	11
120 -	150	µg/kg	4	7	4	23
110 -	120	µg/kg	19	21	5	13
100 -	110	µg/kg	<u>42</u>	29	19	<u>36</u>
90 -	100	µg/kg	36	42	20	27
80 -	90	µg/kg	24	<u>43</u>	<u>27</u>	11
70 -	80	µg/kg	18	17	25	34
50 -	70	µg/kg	37	26	20	31
unter	50	µg/kg	14	7	5	21

Die größte Anzahl Diallyl-nor-toxiferin-Repetitionsdosen lag in der Größenordnung um und unter 100 µg/kg Körpergewicht. Die unterstrichenen Werte stellen jeweils das Maximum in jeder Altersgruppe dar.

Ein besonderes Dosierungsproblem trat bei den Neugeborenen auf. Unter den ohnehin zu einer positiven Wasserbilanz neigenden Neugeborenen befand sich eine größere Anzahl von Kindern, die mit überkorrigierter Flüssigkeitsbilanz zur Operation gelangte. In diesen Fällen mußte mit einer gestörten Wundheilung und infolgedessen mit einer höheren Mißerfolgsrate der Operationen gerechnet werden. Eine Nichtbeachtung des kindlichen Wasserhaushalts konnte unter diesen Umständen einen lebensbedrohlichen Fehler in der Narkoseführung darstellen. Daraus leitete sich die Tendenz ab, Kindern mit Oedemen höhere Einzeldosen des Relaxans in geringerer Zahl zu verabfolgen, um die durch das Nachspritzen dem Kind zugeführte Flüssigkeitsmenge insgesamt so niedrig wie möglich zu halten. Obwohl die zum Kind ziehenden Infusionsleitungen möglichst dünn gewählt wurden, war zum Transport der Medikamente zum Kind die Nachinjektion einer Flüssigkeitsmenge erforderlich, die bei einer größeren Zahl von Injektionen und dem Vorliegen von Oedemen als relativ zu hoch angesehen wurde und zu einer Verringerung der Zahl der Injektionen Anlaß gab.

Dementgegen stand die Überlegung, bei Narkosen mit erhöhtem Risiko die Intensität des Wirkungseintritts der Medikamente zu verringern, daß heißt auch die Relaxantien verdünnt, langsam und in niedriger Dosierung zu applizieren. Gerade bei den jungen Kindern des eine negative Auslese der gesamten Neugeborenen darstellenden eigenen Krankenguts, die von vornherein durch eine relativ hohe Komplikations- und Absterberate belastet sind, stellten die Umstellung zum postpartalen Leben, schlechter Allgemeinzustand und zusätzlich zum Grundleiden bestehende Mißbil-

dungen oder funktionelle Störungen eine erhebliche Risiko-
erhöhung dar. In diesen Fällen wurde in Abhängigkeit von
der Situation jedes einzelnen Falles zwischen der Verrin-
gerung der Einwirkungsintensität der Medikamente durch
Applikation einer größeren Zahl niedriger Dosen und der
Einschränkung der zu verabfolgenden Flüssigkeitsmenge
durch Applikation höherer Dosen in geringer Anzahl ent-
schieden und oft auch ein Mittelweg eingeschlagen.
Für die Anwendung von Diallyl-nor-toxiferin zur Relaxa-
tion von Kindern unter 1 Jahr hat sich im Rahmen der ange-
gebenen Narkosemethode folgendes Dosierungsschema als
günstig erwiesen:

Initialdosis: Etwa 100 µg/kg Körpergewicht. Bei schlech-
tem Allgemeinzustand Senkung dieser Dosis
bis auf die Hälfte oder ein Viertel. Reicht
die Initialdosis zur Erreichung eines befrie-
digenden Relaxationsgrades nicht aus, kann
bei einer zu erwartenden ausreichend langen
Operationsdauer in gleicher Höhe nachinji-
ziert werden. Ein befriedigender Relaxa-
tionsgrad wird in der Mehrzahl der Fälle
mit nicht mehr als einer oder zwei Nachin-
jektionsdosen erlangt.

Repetitionsdosis: Nach Eintritt eines für die operativen
Eingriffe genügend guten Relaxationsgrades
kann bei längeren Operationen und Kindern
im guten Allgemeinzustand zunächst in der
gleichen oder in leicht verminderter Höhe
nachinjiziert werden. Tritt eine Wirkungs-
verlängerung ein, so ist die Repetitions-
dosis zu senken, und zwar um so mehr, je
länger die Wirkungsdauer der vorher verab-
folgten Dosis den Mittelwert von etwa 30
Minuten übersteigt. Rechtzeitig vor Opera-
tionsende ist die Repetitionsdosis unter

Berücksichtigung der Wirkungsdauer der vorher verabfolgten Dosen soweit zu verringern, daß am Operationsende nur noch die mindest erforderliche Relaxationsstärke besteht. Bei Kindern im schlechten Allgemeinzustand oder kurzer noch zu erwartender Operationsdauer ist eine frühzeitige Senkung der Nachinjektionsdosen empfehlenswert. Außerdem ist der für die bevorstehende Operationsphase erforderliche Relaxationsgrad und gegebenenfalls auch die Flüssigkeitsbilanz des Kindes zu beachten.

Mittelwerte der in den verschiedenen Altersgruppen pro Stunde injizierten Diallyl-nor-toxiferin-Mengen in $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht:

Neugeborene:	1. Stunde:	289 $\mu\text{g/kg}$
	2. Stunde:	109 $\mu\text{g/kg}$
Kinder im 1. Vierteljahr:	1. Stunde:	325 $\mu\text{g/kg}$
	2. Stunde:	112 $\mu\text{g/kg}$
	3. Stunde:	151 $\mu\text{g/kg}$
Kinder im 2. Vierteljahr:	1. Stunde:	310 $\mu\text{g/kg}$
	2. Stunde:	142 $\mu\text{g/kg}$
	3. Stunde:	96 $\mu\text{g/kg}$
Kinder im 2. Halbjahr:	1. Stunde:	317 $\mu\text{g/kg}$
	2. Stunde:	116 $\mu\text{g/kg}$
	3. Stunde:	105 $\mu\text{g/kg}$

Wegen der geringen Zahl der Dosen in den weiteren Stunden wurde deren Auswertung auch in dieser Aufstellung unterlassen.

Setzt man die Werte der ersten Stunde gleich 1, so stehen die Werte der nächsten Stunden dazu in folgender Relation:

Neugeborene:	1. Stunde:	1,00
	2. Stunde:	0,38
Kinder im 1. Vierteljahr:	1. Stunde:	1,00
	2. Stunde:	0,34
	3. Stunde:	0,46
Kinder im 2. Vierteljahr:	1. Stunde:	1,00
	2. Stunde:	0,46
	3. Stunde:	0,31
Kinder im 2. Halbjahr:	1. Stunde:	1,00
	2. Stunde:	0,37
	3. Stunde:	0,33

Um den Diallyl-nor-toxiferin-Verbrauch der verschiedenen Gruppen des Patientenguts vergleichen zu können, mußte eine einheitliche Bezugsgröße zu Grunde gelegt werden. Dazu wurde der mittlere Diallyl-nor-toxiferin-Verbrauch pro Minute aus dem Gesamtverbrauch und der Gesamtrelexationsdauer errechnet. Zwar erfassen auch diese Werte nur einen Teil der bei der praktischen Anwendung vorhandenen Faktoren, sie stellen jedoch hinsichtlich des Relaxantienverbrauchs nützliche Vergleichswerte dar.

Der mittlere Diallyl-nor-toxiferin-Verbrauch in $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht pro Minute betrug in den einzelnen Altersgruppen:

Neugeborene:	3,2 $\mu\text{g/kg/Min}$
Kinder im 1. Vierteljahr:	3,9 $\mu\text{g/kg/Min}$
Kinder im 2. Vierteljahr:	4,0 $\mu\text{g/kg/Min}$
Kinder im 2. Halbjahr:	3,7 $\mu\text{g/kg/Min}$

In diesen Werten kann eine unterschiedliche Empfindlichkeit der einzelnen Altersgruppen gegenüber dem Relaxans zum Ausdruck kommen, sie werden aber zusätzlich durch eine Reihe weiterer Faktoren beeinflusst, wie Zusammen-

setzung des Krankenguts, Allgemeinzustand, praeoperative Sedierung der Kinder im 2. Lebenshalbjahr, Art, Dauer und Verteilung der operativen Eingriffe usw.

Nach den Untersuchungen von BUSH betrug die Verbrauchs-Rate der Neugeborenen seines Krankenguts ungefähr 19 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Min}$. Die der älteren Kinder lag geringfügig höher. In diesen Fällen waren außer Stickoxydul/Sauerstoff unter Hyperventilation keine weiteren Narkotika zur Anwendung gekommen. (8)

Der mittlere Diallyl-nor-toxiferin-Verbrauch der eigenen Fälle in $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht pro Minute wurde nach Alters- und Operationsgruppen weiter aufgeschlüsselt:

Neugeborene:

Periphere Operationen:	2,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Min}$
Thorakotomien:	2,9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Min}$
Laparotomien (ohne Nabelschnurbrüche):	2,9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Min}$
Nabelschnurbrüche	4,8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Min}$

Kinder im 1. Vierteljahr:

Periphere Operationen:	3,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Min}$
Thorakotomien:	3,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Min}$
Laparotomien:	4,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Min}$

Kinder im 2. Vierteljahr:

Periphere Operationen:	3,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Min}$
Laparotomien:	4,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Min}$

Kinder im 2. Halbjahr:

Thorakotomien:	2,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Min}$
Periphere Operationen:	3,7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Min}$
Laparotomien:	3,9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Min}$

Die Gruppe der Nabelschnurbrüche und Bauchspalten ist wegen ihres hohen Diallyl-nor-toxiferin-Verbrauchs und ihres ausschließlichen Auftretens in der Neugeborenen-Gruppe nicht in der Operationsgruppe der Laparotomien enthalten und wurde gesondert berechnet.

Dagegen sind die ebenfalls einen höheren Diallyl-nor-toxiferin-Verbrauch aufweisenden und in allen Altersgruppen auftretenden Zwerchfell-Anomalien in den Operationsgruppen der Laparotomien bereits enthalten. In der folgenden Aufstellung werden sie jedoch noch einmal getrennt aufgeführt.

Diallyl-nor-toxiferin-Verbrauch in $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht pro Minute bei Kindern mit Zwerchfell-Anomalien:

Neugeborene:	4,1 $\mu\text{g/kg/Min}$
Kinder im 1. Vierteljahr:	4,5 $\mu\text{g/kg/Min}$
Kinder im 2. Vierteljahr:	5,1 $\mu\text{g/kg/Min}$
Kinder im 2. Halbjahr:	5,3 $\mu\text{g/kg/Min}$

Den geringsten Diallyl-nor-toxiferin-Verbrauch weisen in allen Altersgruppen, abgesehen von den 3 Thorakotomie-Fällen im 2. Halbjahr, wie zu erwarten, die Fälle mit peripheren Operationen auf. Dazu gehören Hydrozephalus-Drainagen, Lippenpalten-Plastiken, extraperitoneale urologische Operationen, Craniostomose-Korrekturen usw. Der höchste Verbrauch besteht bei den Laparotomien und innerhalb dieser Gruppe bei den Zwerchfell-Anomalien. Nur bei den Neugeborenen wird die Gruppe der Zwerchfell-Anomalien noch von der Gruppe der Nabelschnurbrüche und Bauchspalten im Verbrauch übertroffen.

Obwohl für eine endgültige Aussage keine genügende Homogenität des Patientenguts besteht, liegt die Annahme nahe, daß die Neugeborenen eine größere Empfindlichkeit für Diallyl-nor-toxiferin aufwiesen, als die älteren Kinder, da ihre Verbrauchs-Rate des Muskelrelaxans deutlich niedriger war, mit Ausnahme der eine Sonderstellung einnehmenden Gruppe der Nabelschnurbrüche und Bauchspalten. Wegen der Inhomogenität des Patientenguts der verschiedenen Altersgruppen wurde eine Signifikanzprüfung unterlassen.

6. Kumulation

Sämtliche Relaxantien der Curaregruppe weisen einen Kumulationseffekt auf, für den die sogenannte Halbwertszeit den Maßstab darstellt. Als Halbwertszeit der Curarealkaloide bezeichnet man die Zeit, nach deren Ablauf der Wirkungsgrad der Initialdosis durch die halbe Initialdosis erreicht wird. Diallyl-nor-toxiferin wirkt zwar kürzer, besitzt aber eine längere Halbwertszeit als d-Tubocurarin und steht in seiner kumulativen Wirkung zwischen d-Tubocurarin und Toxiferin. (22, 34)

Nach den Untersuchungen an Erwachsenen von AHNEFELD, FREY, HALMÁGYI und anderen Autoren ist der Kumulationseffekt sicher kleiner als bei d-Tubocurarin, zumindest aber nicht größer. (1, 2, 3)

BUSH fand für den kumulativen Effekt bei Kindern über eine Zeit von 120 Minuten keinen signifikanten Unterschied zwischen Diallyl-nor-toxiferin und d-Tubocurarin. (9, 10) HAID, ANDERL, HAGLEITNER und LOIZENBAUER testeten den Kumulationseffekt durch Verabfolgung von radioaktivem Diallyl-nor-toxiferin an 10 erwachsene Patienten. Dabei wurde in 6 Fällen eine deutliche Zunahme der Konzentration des Muskelrelaxans im Blut festgestellt, die einem Kumulationseffekt entsprechen kann. (18)

Wird für eine Repetitionsdosis Dimethyl-Tubocurarin statt des Diallyl-nor-toxiferins verwendet, so tritt ein stets reproduzierbarer überadditiver Kumulationseffekt auf. Dieses Phänomen, daß auch bei der Kombination anderer Relaxantien auftreten kann und das pharmakologisch bisher nicht überzeugend erklärt werden kann, läßt sich möglicherweise durch eine Hypothese von SEIGER deuten, nach der sich die verschiedenen Relaxantien wechselweise von unspezifischen Rezeptoren im Muskel konkurrierend verdrängen. Es kann aber auch eine verschieden starke Wirkung auf die Acetylcholinesterase, ein Einfluß auf die Acetylcholinfreisetzung oder ein Angriff an spezifischen Rezep-

toren in Frage kommen. (1, 2, 3, 17, 34, 42, 43, 44, 45)
Entscheidend für den Kumulationseffekt ist die vorüber-
gehende Bindung des Diallyl-nor-toxiferins an unspezi-
fische Bindungsorte, höchstwahrscheinlich saure Mucopoly-
saccharide. Erst nach Sättigung dieser sekundären Rezep-
toren stellt die Ausscheidung über die Niere und zu einem
kleinen Teil über die Galle den limitierenden Faktor für
die Wirkungsintensität und -dauer dar. (30, 34)

In der klinischen Anwendung äußert sich der kumulative
Effekt in der Art, daß bei gleichbleibenden Dosen des Re-
laxans die Wirkungsdauer zunimmt und die Applikationsin-
tervalle größer werden, oder daß die Repetitionsdosen in
progressiv kleinerer Dosis verabfolgt werden. (22)

Auch im eigenen Krankengut war die Abnahme der erforder-
lichen Dosen und eine Verlängerung der Applikationsinter-
valle im Verlauf der Narkosen eindeutig erkennbar. (s.
Abschnitt: "Wirkungsdauer"). Dieser Effekt kann als Aus-
druck der Kumulationswirkung angesehen werden, dürfte
jedoch teilweise durch eine Reihe von Faktoren überlagert
sein, wie Narkotikawirkung, Hyperventilationseffekte,
Hypothermie, schmerzfreie oder schmerzarme Operations-
phasen usw.

7. Verwendbarkeit des Diallyl-nor-toxiferins zur endotrachealen Intubation

Die Verwendbarkeit der Substanz zur Intubation von Kindern ist bereits von BUSH eingehend und mit positivem Resultat untersucht worden. Die Neugeborenen seines Krankenguts wurden im Wachzustand intubiert. Die anderen Kinder unter 1 Jahr erhielten nach der Narkoseeinleitung mit 4 mg/kg Körpergewicht Thiopental eine Diallyl-nor-toxiferindosis von 300 µg/kg, die möglichst rasch injiziert wurde. Die Injektion war in der Regel in 5 Sekunden beendet. Danach konnte die Intubation innerhalb 1 Minute mühelos durchgeführt werden. Die Intubationsbedingungen wurden für diese Altersgruppe von Kindern als sehr gut angegeben. (8, 9, 10)

Der Intubationsmodus bei den eigenen 250 Fällen war folgender:

Alle Kinder wurden intubiert, und zwar

- 148 Kinder bei erhaltener Spontanatmung in tiefer Narkose im Stadium erloschener Kehlkopfreflexe,
- 80 Kinder im Wachzustand vor Beginn der Narkose. 67 der Kinder waren Neugeborene, 13 Fälle waren Kinder im 1. Vierteljahr.
- 4 Kinder wurden nach intramuskulärer Injektion von Succinyl-bis-cholin in flacher Inhalationsnarkose und
- 18 Kinder nach intravenöser Verabfolgung von Diallyl-nor-toxiferin in flacher Inhalationsnarkose intubiert.

Bei diesen 18 Fällen wurden folgende Diallyl-nor-toxiferin-Dosen zur Intubation verabfolgt:

Neugeborene:	185 µg/kg Körpergewicht
	182 µg/kg "

Kinder im 1. Vierteljahr:	238	µg/kg	Körpergewicht
	208	µg/kg	"
	188	µg/kg	"
	167	µg/kg	"
	164	µg/kg	"
	100	µg/kg	"
Kinder im 2. Vierteljahr:	313	µg/kg	"
	194	µg/kg	"
	137	µg/kg	"
Kinder im 2. Halbjahr:	277	µg/kg	"
	201	µg/kg	"
	200	µg/kg	"
	165	µg/kg	"
	142	µg/kg	"
	112	µg/kg	"
	43	µg/kg	"

Die unterschiedliche Höhe der Dosen erklärt sich aus dem teilweise schlechten Allgemeinzustand der Kinder:

AZ	1	=	1	Fall
AZ	2	=	5	Fälle
AZ	3	=	10	Fälle
AZ	5	=	2	Fälle

Mit den angegebenen Dosen, die in einer Zeit von 5 - 10 Sekunden intravenös injiziert wurden, gelang die Intubation bei allen Kindern nach etwa 60 - 120 Sekunden ohne wesentliche Schwierigkeiten. Sie war jedoch nicht in allen Fällen so mühelos durchführbar, wie nach Succinyl-bis-cholin-Injektion oder in tiefer Narkose, da bei einigen Kindern keine restlose Erschlaffung der Kehlkopfmuskulatur erfolgt war. Der Kehlkopf konnte jedoch in allen Fällen leicht besichtigt werden. Grobe motorische Bewegungen waren nicht mehr vorhanden. Die geringe Fallzahl von 18 Intubationen unter Diallyl-nor-toxiferin hat ihre Ursache

in verfahrenstechnischen Gründen, unter anderem in dem Bestreben, den Venenzugang erst nach der Narkoseeinleitung im Zustand motorischer Ruhe des Kindes zu schaffen. Es kann bestätigt werden, daß Diallyl-nor-toxiferin zur Intubation von Kindern unter 1 Jahr verwendbar und geeignet ist, jedoch werden ideale Intubationsbedingungen erst mit Dosen erreicht, die etwas höher liegen, als die sonst für die intraoperative Muskelrelaxation benötigten Initialdosen.

8. Verstärkung der Relaxationswirkung durch zusätzliche Faktoren und Pharmaka

Die Reizschwelle der motorischen Endplatte kann durch eine Reihe von Pharmaka und anderen Faktoren erhöht werden, zu denen neben den depolarisationshemmenden Curare-alkaloiden unter anderem auch Halothan, Äther, manche Barbiturate und Antibiotika gehören. Die Verstärkung der Relaxationswirkung des Diallyl-nor-toxiferins durch Halothan und Äther ist allgemein bekannt. Sie ist außer von der Art des Narkotikums auch von der Narkosetiefe abhängig. (2, 16, 17, 22)

Höhe der Initialdosis, Injektionsgeschwindigkeit

Große Dosen Diallyl-nor-toxiferin scheinen eine längere Wirkungsdauer aufzuweisen, als die Injektion mehrerer kleiner Dosen in gleicher Gesamtmenge. Rasche Injektionsgeschwindigkeiten führen zu einer längeren Wirkungsdauer als langsame Injektion des Relaxans. (17, 27, 42)

Kumulationseffekt

Eine Nichtbeachtung des Kumulationseffektes bei den Nachinjektionsdosen führt zu einer Wirkungsverstärkung und -verlängerung. Bei Kombination des Relaxans mit anderen Curare-Substanzen können überadditive Kumulationseffekte auftreten. (22, 42, 43, 44, 45, s. Abschnitt "Kumulation")

Ausscheidungsstörungen

Die Frage, ob eine hochgradige Niereninsuffizienz oder Anurie eine Verlängerung der Diallyl-nor-toxiferin-Wirkung verursachen, wird von HÖFER, KREHN, PFEIFFER und STEINBEREITHNER auf Grund ihrer Untersuchungen dahingehend beantwortet, daß auch für diese Substanz kein Zweifel bestehen kann, daß Ausscheidungsstörungen der Nieren zu Wirkungsverlängerungen führen. Bei Nierenerkrankungen mit Ausscheidungsstörungen und Nierenoperationen ist eine vorsichtige Dosierung des Relaxans zu empfehlen. (15, 20)

Mit herabgesetzter Eliminationsgeschwindigkeit und entsprechend erhöhter Kumulationswirkung muß auch bei der reduzierten Nierenfunktion der Neugeborenen gerechnet werden.

Praenarkotische Sedierung, Narkotika

Sedativa und besonders Narkotika wirken in Abhängigkeit von ihrer Dosierung durch zentralnervösen Angriff synergistisch mit der Wirkung aller nicht-depolarisierenden Relaxantien. Hinsichtlich der Inhalationsnarkotika führt die Anwendung niedriger Narkosegaskonzentrationen im allgemeinen nicht zu Komplikationen und stellt eine weithin als günstig angesehene Kombination dar. (1, 2, 3, 8, 9, 10, 17, 21, 22, 27, 38)

Alter

Junge Kinder und besonders die Neugeborenen weisen eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Curare-Substanzen auf und benötigen somit geringere Dosen. (6, 7, 8, 10, 11, 12, 29, 35, 36, 46, 57)

Hypothermie

Senkung der Körpertemperatur wirkt auf Curare-Substanzen wirkungsabschwächend und auf depolarisierende Relaxantien wirkungsverstärkend (4, 17, 56, 57). Ein geringerer Verbrauch von Curare-Substanzen in Hypothermie dürfte in der Praxis durch den bei niedrigen Temperaturen herabgesetzten Muskeltonus zu erklären sein.

Hyperthermie

Bei erhöhter Körpertemperatur bzw. bei Stoffwechselsteigerung wurde von BUSH an Kindern eine Zunahme der Diallylnor-toxiferin-Verbrauchsrate festgestellt. (8, 10)

Störungen des Säure-Basen-Haushalts, Hyperventilation

Nach den Untersuchungen von COLEMAN, RIPLEY, SLIOM und KNOWLES an Erwachsenen schien im Falle des Diallylnor-toxiferins kein Zusammenhang zwischen der Lähmungsdauer

und dem $p\text{CO}_2$ und pH des arteriellen Blutes zu bestehen, während der durch d-Tubocurarin hervorgerufene myoneurale Block durch eine respiratorische Azidose deutlich verlängert wurde. Aus diesen Befunden wurde der Schluß gezogen, daß Diallyl-nor-toxiferin das Präparat mit der größeren Sicherheit für Patienten mit Azidosen oder zu erwartenden Azidosen sei. (13)

Die durch Hyperventilation zu erzeugende Muskelentspannung kommt durch Dämpfung zentraler Schaltstellen in der Formatio reticularis des Hirnstammes infolge Senkung des Kohlensäuredruckes zustande. (27)

Eine direkte Wirkung einer Hyper- oder Hypoventilation auf den Dissoziationsgrad von Relaxantien und damit auf ihre Wirkungsstärke und Wirkungsdauer kann über eine Verschiebung des Blut-pH-Wertes jedoch auch möglich sein. (17)

Elektrolytstörungen

Mg^{++} -Ionen wirken durch Hemmung der Acetylcholinfreisetzung synergistisch und Ca^{++} -Ionen durch Förderung der Acetylcholinfreisetzung antagonistisch auf die Relaxationswirkung der Curare-Substanzen. Herabgesetzte intrazelluläre Kaliumkonzentration führt zu einer Steigerung der neuromuskulären Erregbarkeit. (5, 17, 38)

Stoffwechselstörungen

Zwischen Stoffwechselstörungen und der Tonuslage der Muskulatur bestehen vielfältige Wechselbeziehungen, u.z. über eine Störung des Elektrolyt-, Wasser- oder Säure-Basen-Haushaltes, zentralnervöse Störungen und vieles mehr. Die Veränderung der Bindungskapazität unspezifischer Bindungs-orte für das Relaxans ist ebenso denkbar wie die Veränderung einer Vielzahl von Funktionsabläufen mit sekundären Auswirkungen auf den Relaxationsvorgang.

Störungen des Wasserhaushalts

Die neuromuskuläre Erregbarkeit wird durch Dehydratation herabgesetzt und durch Hyperhydratation gesteigert. (17)

Antibiotika

Viele Antibiotika weisen neuromuskulär blockierende Eigenschaften auf und wirken damit synergistisch mit Muskelrelaxantien der Curare-Gruppe und Narkotika, wie Halothan und Äther.

Eine gesicherte Wirkung besteht bei Streptomycin, Dihydrostreptomycin, Kanamycin, Neomycin A, B und C, Paromomycin, Polymyxin A, B und E und Viomycin.

Umstritten ist die Wirkung bei Bacitracin, den Tetrazyklinen, Penicillin und teilweise bei Kanamycin.

Auch bei nicht in dieser Zusammenstellung enthaltenen Antibiotika kann mit neuromuskulären Blockwirkungen gerechnet werden. Die Sterblichkeit beim Auftreten von Komplikationen ist hoch. Bei Kindern enden die Komplikationen meist tödlich.

Die neuromuskuläre Blockwirkung der Antibiotika weist wesentliche Züge der Curare-Blockwirkung auf, besitzt aber auch Parallelen zur Wirkung von Magnesiumionen. Der Antibiotikablock ist teilweise durch Neostigmin antagonisierbar, besser wirkt jedoch Calcium-Zufuhr in ziemlich hoher Dosierung. Die intravenöse, intraperitoneale oder intrapleurale Applikation von Antibiotika sollte während der Narkose vermieden und erst nach sicherem Abklingen der Narkotika- und Relaxantienwirkungen durchgeführt werden. (47)

Gestörte neuromuskuläre Funktionen

Neuromuskuläre Funktionsstörungen, wie die Myasthenie und myastheniforme Störungen, können eine erhebliche Wirkungsverstärkung und -verlängerung der Muskelrelaxantien bewirken.

Sensibilisierung der motorischen Endplatte für Curare-substanzen

Die unkorrekte Kombination von depolarisierenden und nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien ist gefährlich und

kann zu einer erheblichen Verlängerung des myoneuralen Blocks führen. Zu vermeiden ist die Applikation von Curaresubstanzen nach längerer Anwendung von Succinyl-bis-cholin und ebenso die Relaxation mit depolarisierenden Relaxantien nach vorangegangener Verwendung depolarisationshemmender Substanzen. (16, 47)

Schmerzfreie oder schmerzarme Operationsphasen

Deutlich zu beobachten war bei dem eigenen Krankengut immer wieder die Beziehung der Relaxationsdauer zur Schmerzhaftigkeit der Operationsphasen. Geringer Schmerzreiz während einer Operationsphase führte zu einer Verlängerung der Applikationsintervalle des Relaxans, während stärker schmerzhaft Operationsphasen eine Steigerung des Relaxationsgrades erforderten.

Eine auffällige Wirkungsverstärkung des Muskelrelaxans durch Halothan konnte bei den eigenen Fällen im guten Allgemeinzustand nicht festgestellt werden, da nur flache Narkosen durchgeführt wurden. Bei Kindern im reduzierten Zustand oder auch bei allmählicher Zustandsverschlechterung während der Narkose trat gelegentlich eine Verlängerung der Applikationsintervalle über die Norm hinaus auf. Überschritt die Zeit nach der Applikation einer Diallyl-nor-toxiferin-Dosis die Dauer von etwa 45 Minuten, ohne daß eine Abnahme der muskulären Entspannung feststellbar war, wurde die Narkosegaskonzentration kontinuierlich gesenkt, bis der Muskeltonus wieder auftrat und zu erneuter vorsichtiger Relaxation Anlaß gab. Demnach können auch niedrige Narkosegaskonzentrationen bei Kindern im schlechten Zustand oder bei Zustandsverschlechterung im Verlauf der Narkose allein oder gemeinsam mit anderen Faktoren, wie z.B. Hypothermie, zu einer Verstärkung der Muskelrelaxation führen.

Bei Kindern mit leichten und mittelschweren Ausscheidungsstörungen sind deutliche Wirkungsverlängerungen nicht

aufgetreten. Bei den Kindern mit niedriger Körpertemperatur wurde immer wieder ein Minderbedarf an Diallyl-nor-toxiferin beobachtet, der wohl auf einer Herabsetzung des Muskeltonus durch die Hypothermie beruhte. Niedrige Körpertemperaturen weisen außerdem einen narkosevertiefenden Effekt auf, der durch Verringerung der Narkosegaskonzentration ausgeglichen werden muß. Wegen der Häufigkeit der Hypothermie bei jungen Kindern besteht ein ständiger Anlaß zur Vorsicht bei der Anwendung von Narkotika und Relaxantien. Je stärker die Körpertemperatur sinkt, desto mehr müssen auch die Dosierungen dieser Pharmaka gesenkt werden. Unter Umständen muß ihre Anwendung völlig eingestellt werden.

Hinsichtlich des Säure-Basen-Haushalts scheint eine Verlängerung der Relaxationsdauer des Diallyl-nor-toxiferins auch nach den eigenen Beobachtungen an Kindern nicht einzutreten, vorausgesetzt, daß nicht hochgradige Störungen bestehen, die auch ohne Relaxation und Narkose zu einer schweren Beeinträchtigung der Funktionen der Kinder führen und synergistisch mit der Relaxation wirken.

9. Narkosesparender Effekt

Während eine Voraussetzung für eine gute Steuerbarkeit der Narkose die ausschließliche Verwendung geeigneter Inhalationsnarkotika darstellte, wurde die Erschließung der für das untersuchte Krankengut besonders wichtigen flachen Narkosebereiche durch die Anwendung eines gut verträglichen Muskelrelaxans in Form des Diallyl-nor-toxiferins ermöglicht. Das Relaxans wurde konsequent appliziert und die Halothan-Konzentration auf das niedrigste erforderliche Maß gesenkt. Diese unter der Dauerrelaxation mögliche Senkung der Narkosegas-Konzentration, kurz narkosesparender Effekt genannt, ließ die Durchführung beliebig flacher Narkosen zu, im Bedarfsfall sogar ohne Zumischung von Narkotika zum Beatmungsgas. Diese Methode gewährleistete ein größtmögliches Maß an Sicherheit für die Kinder und erstklassige Operationsbedingungen. Für die dabei verwendeten Halothan-Konzentrationen wurde die jeweilige Anwendungsdauer innerhalb jeder Altersgruppe bestimmt. Die Prozentzahlen der folgenden Tabellen geben das Verhältnis dieser Zeiten zur gesamten Relaxationsdauer der einzelnen Altersgruppen an. Zum Vergleich wurden die Halothan-Konzentrationen in Beziehung zu ihrer Anwendungsdauer in einer dem Relaxationszeitraum entsprechenden Zeit während operativer Eingriffe bei Kindern bestimmt, die keine Relaxantien erhalten hatten, mit Ausnahme vereinzelter Succinyl-bis-cholin-Dosen.

Die Gruppe mit Dauerrelaxation umfaßt 250 Kinder, die Gruppe ohne Dauerrelaxation 79 Kinder.

Hinsichtlich des Patientenguts und der durchgeführten Operationen bestehen zwischen beiden Gruppen keine wesentlichen Unterschiede. In allen Fällen wurden halboffene Narkosesysteme benutzt. Der Beatmungstyp der Kinder mit Dauerrelaxation war maschinelle Positiv-negativ-Druckbeatmung, während bei den Kindern ohne Dauerrelaxation eine assistierende manuelle Positiv-Druckbeatmung durchgeführt wurde.

Haloathan-Konzentrationen in Beziehung zur Anwendungsdauer

1. Neugeborene:

Gruppe mit Dauerrelaxation (79 Fälle)

Haloathan-Konzentration/Anwendungsdauer/% der Gesamtzeit

2,0	Vol.-Prozent	10	Minuten	0,13	%
1,8	"	0	"	0	%
1,5	"	40	"	0,51	%
1,2	"	0	"	0	%
1,0	"	55	"	0,71	%
0,7	"	155	"	2,00	%
0,5	"	280	"	3,61	%
0,4	"	3690	"	47,52	%
0,3	"	2225	"	28,65	%
0	"	1310	"	16,87	%
<u>Gesamtzeit:</u>		7765	"	100	%

Gruppe ohne Dauerrelaxation (38 Fälle)

Haloathan-Konzentration/Anwendungsdauer/% der Gesamtzeit

2,0	Vol.-Prozent	25	Minuten	0,65	%
1,8	"	10	"	0,26	%
1,5	"	190	"	4,93	%
1,2	"	545	"	14,16	%
1,0	"	1190	"	30,91	%
0,7	"	1090	"	28,31	%
0,5	"	500	"	12,99	%
0,4	"	0	"	0	%
0,3	"	200	"	5,19	%
0	"	100	"	2,60	%
<u>Gesamtzeit:</u>		3850	"	100	%

2. Kinder im 1. Vierteljahr:

Gruppe mit Dauerrelaxation (64 Fälle)

Halothan-Konzentration/Anwendungsdauer/% der Gesamtzeit

2,0	Vol.-Prozent	5	Minuten	0,08	%
1,8	"	0	"	0	%
1,5	"	10	"	0,16	%
1,2	"	0	"	0	%
1,0	"	45	"	0,73	%
0,7	"	135	"	2,20	%
0,5	"	270	"	4,40	%
0,4	"	3685	"	60,07	%
0,3	"	1490	"	24,29	%
0	"	495	"	8,07	%
<u>Gesamtzeit:</u>		<u>6135</u>	<u>"</u>	<u>100</u>	<u>%</u>

Gruppe ohne Dauerrelaxation (12 Fälle)

Halothan-Konzentration/Anwendungsdauer/% der Gesamtzeit

2,0	Vol.-Prozent	60	Minuten	6,25	%
1,8	"	0	"	0	%
1,5	"	100	"	10,42	%
1,2	"	125	"	13,02	%
1,0	"	235	"	24,48	%
0,7	"	260	"	27,08	%
0,5	"	155	"	16,15	%
0,4	"	0	"	0	%
0,3	"	10	"	1,04	%
0	"	15	"	1,56	%
<u>Gesamtzeit:</u>		<u>960</u>	<u>"</u>	<u>100</u>	<u>%</u>

3. Kinder im 2. Vierteljahr:

Gruppe mit Dauerrelaxation (42 Fälle)

Halothan-Konzentration/Anwendungsdauer/% der Gesamtzeit

2,0	Vol.-Prozent	0	Minuten	0	%
1,8	"	5	"	0,13	%
1,5	"	20	"	0,52	%
1,2	"	15	"	0,39	%
1,0	"	50	"	1,29	%
0,7	"	230	"	5,93	%
0,5	"	320	"	8,26	%
0,4	"	2670	"	68,90	%
0,3	"	530	"	13,68	%
0	"	35	"	0,90	%
<u>Gesamtzeit:</u>		3875	"	100	%

Gruppe ohne Dauerrelaxation (16 Fälle)

Halothan-Konzentration/Anwendungsdauer/% der Gesamtzeit

2,0	Vol.-Prozent	10	Minuten	0,69	%
1,8	"	0	"	0	%
1,5	"	380	"	26,30	%
1,2	"	165	"	11,42	%
1,0	"	505	"	34,95	%
0,7	"	325	"	22,49	%
0,5	"	60	"	4,15	%
0,4	"	0	"	0	%
0,3	"	0	"	0	%
0	"	0	"	0	%
<u>Gesamtzeit:</u>		1445	"	100	%

4. Kinder im 2. Halbjahr:

Gruppe mit Dauerrelaxation (65 Fälle)

Halothan-Konzentration/Anwendungsdauer/% der Gesamtzeit

2,0	Vol.-Prozent	o	Minuten	o	%
1,8	"	30	"	0,40	%
1,5	"	15	"	0,20	%
1,2	"	40	"	0,54	%
1,0	"	30	"	0,40	%
0,7	"	220	"	2,96	%
0,5	"	890	"	11,96	%
0,4	"	5150	"	69,22	%
0,3	"	1005	"	13,81	%
0	"	60	"	0,81	%
<u>Gesamtzeit:</u>		7440	"	100	%

Gruppe ohne Dauerrelaxation (13 Fälle)

Halothan-Konzentration/Anwendungsdauer/% der Gesamtzeit

2,0	Vol.-Prozent	o	Minuten	o	%
1,8	"	0	"	0	%
1,5	"	245	"	24,02	%
1,2	"	100	"	9,80	%
1,0	"	430	"	42,16	%
0,7	"	185	"	18,14	%
0,5	"	30	"	2,94	%
0,4	"	0	"	0	%
0,3	"	10	"	0,98	%
0	"	20	"	1,96	%
<u>Gesamtzeit:</u>		1020	"	100	%

Das Maximum der Anwendungsdauer der verschiedenen Halothan-Konzentrationen lag in der Gruppe mit Dauerrelaxation bei 0,4 Vol.-Prozent und in der Gruppe ohne Dauerrelaxation bei 1,0 Vol.-Prozent. Der narkosesparende Effekt der Dauerrelaxation ist deutlich erkennbar.

Zusätzlich zum Halothan wurde in allen Fällen Stickoxydul zusammen mit Sauerstoff in einem Verhältnis von 1 : 1 verabfolgt, mit Ausnahme einzelner schwieriger Beatmungsphasen bei Thorakotomien und Kindern mit schlechten Lungenverhältnissen, bei denen zeitweise kein Stickoxydul zur Anwendung kam. In den Fällen, in denen kein Halothan verabreicht wurde, ist teils mit Stickoxydul/Sauerstoff beatmet worden, bei sehr schlechtem Zustand des Kindes teilweise nur mit Sauerstoff. In keinem Fall war es erforderlich, den operativen Eingriff wegen einer narkosebedingten Zustandsverschlechterung eines Kindes vorzeitig abbrechen. Die Dauerrelaxation ermöglichte in allen Fällen eine unverzügliche Anpassung der Narkosetiefe an die jeweiligen Erfordernisse.

10. Narkosefähigkeit bei schlechtem Allgemeinzustand

Ein Teil der Kinder, besonders der Neugeborenen, gelangte im schlechten Allgemeinzustand oder sogar moribund zur Operation. Alle Kinder, deren Zustand ein Überleben der nächsten 24 Stunden nicht erwarten ließ, wurden praeoperativ dem Allgemeinzustand 5 zugeordnet.

Die Zahl dieser Fälle betrug 23.

Die Altersverteilung war folgende:

Neugeborene:	15	Fälle
Kinder im 1. Vierteljahr:	5	Fälle
Kinder im 2. Vierteljahr:	1	Fall
Kinder im 2. Halbjahr:	2	Fälle

10 der Kinder waren Frühgeborene.

Gewichte:

Niedrigstes Gewicht:	1,76	kg
Höchstes Gewicht:	8,30	kg

Gewichtsverteilung:

1,5 - 2	kg	8	Fälle
2 - 2,5	kg	2	Fälle
2,5 - 3	kg	5	Fälle
3 - 5	kg	6	Fälle
5 - 10	kg	2	Fälle

An operativen Eingriffen wurden bei diesen Kindern durchgeführt:

- 21 Laparotomien
- 2 Thorakotomien

Die Operationszeiten betrugen:

Kürzeste Operationsdauer:	45	Minuten
Längste Operationsdauer:	3 Stunden 25	Minuten
Mittlere Operationsdauer:	1 Stunde 36	Minuten

Intubationsmodus:

- 19 Kinder wurden bereits vor Beginn der Narkose im Wachzustand intubiert
- 3 Kinder wurden in flacher Inhalationsnarkose nach Relaxation mit Diallyl-nor-toxiferin intubiert
- 1 Kind wurde in flacher Inhalationsnarkose ohne Anwendung von Relaxantien intubiert

Folgende Diallyl-nor-toxiferin-Dosen wurden verabreicht:

Dosen zur Intubation:

Neugeborene:	91	µg/kg
Kinder im 2. Halbjahr:	100	µg/kg
	48	µg/kg

Initialdosen:

Niedrigste Initialdosis:	48	µg/kg
Höchste Initialdosis:	122	µg/kg
Mittlere Initialdosis:	92	µg/kg

Repetitionsdosen:

Niedrigste Repetitionsdosis:	25	µg/kg
Höchste Repetitionsdosis:	114	µg/kg
Mittlere Repetitionsdosis:	81	µg/kg

Mittlerer Verbrauch pro Minute:

Neugeborene:	3,4	µg/kg/Min
Kinder im 1. Viertel- bis 2. Halbjahr:	3,5	µg/kg/Min

Applikationsintervalle:

Neugeborene:

Kürzestes Intervall:	5	Minuten
Längstes Intervall:	100	Minuten
Mittleres Intervall:	28	Minuten

Kinder im 1. Viertel- bis 2. Halbjahr:

Kürzestes Intervall:	5	Minuten
Längstes Intervall:	90	Minuten
Mittleres Intervall:	22	Minuten

Die Extubationszeiten betragen:

0 - 5 Minuten nach Operationsende	5	Fälle
5 - 10 "	6	Fälle
10 - 15 "	3	Fälle
15 - 20 "	0	Fälle
20 - 25 "	1	Fall
25 - 30 "	0	Fälle
30 - 60 "	1	Fall
länger als 60 "	7	Fälle

Die verabfolgten Halothan-Konzentrationen und ihre Anwendungsdauer sind aus der folgenden Auswertung zu ersehen:

1. Neugeborene:

Halothan-Konzentration, Anwendungsdauer/% der Gesamtzeit

1,0	Vol.-Prozent	5	Minuten	0,37	%
0,7	"	5	"	0,37	%
0,5	"	0	"	0	%
0,4	"	70	"	5,20	%
0,3	"	385	"	28,63	%
0	"	880	"	65,43	%
<u>Gesamtzeit:</u>		<u>1345</u>	<u>"</u>	<u>100</u>	<u>%</u>

2. Kinder im 1. Viertel- bis 2. Halbjahr:

Halothan-Konzentration/Anwendungsdauer/% der Gesamtzeit

1,0	Vol.-Prozent	0	Minuten	0	%
0,7	"	0	"	0	%
0,5	"	10	"	1,43	%
0,4	"	185	"	26,43	%
0,3	"	300	"	42,86	%
0	"	205	"	29,28	%
<u>Gesamtzeit:</u>		<u>700</u>	<u>"</u>	<u>100</u>	<u>%</u>

Alle 23 Kinder befanden sich im Zustand der Dekompensation vitaler Funktionen. Da es sich um Kinder handelte, bei denen nur noch ein rasch durchgeführter chirurgischer Eingriff eine Wendung des Krankheitsgeschehens herbeizuführen versprach, war eine gezielte Vorbehandlung aus Zeitmangel kaum möglich und nicht mehr erfolgversprechend. Die Kinder waren einer normalen Narkosebelastung nicht mehr gewachsen und im herkömmlichen Sinne nicht narkosefähig. In solchen Fällen und auch bei Kindern, bei denen im Verlauf der Narkose eine allmähliche oder plötzliche Zustandsverschlechterung eintritt, muß die Narkosebelastung durch

eine gute Steuerbarkeit der Narkose auf jedes beliebig niedrige Maß gesenkt werden können.

Die Narkosesteuerung muß schnell und exakt erfolgen können und besonders auch die flachen Narkosebereiche erfassen. Voraussetzung dafür ist die ausschließliche Durchführung von Inhalationsnarkosen mit geeigneten Narkotika und die Anwendung möglichst kurzwirkender, depolarisationshemmender Muskelrelaxantien, die auch von Kindern im schlechten Zustand und im frühen Lebensalter gut vertragen werden. Den 23 Kindern im Allgemeinzustand 5 sind insgesamt 91 Diallyl-nor-toxiferin-Dosen als 0,1- und später zunehmend auch als 0,05-prozentige Lösung verabfolgt worden, von denen 89 ohne Störung der Herz-Kreislauf- oder anderer Funktionen vertragen wurden. In 1 Fall trat im Zusammenhang mit der Peritonealeröffnung ein kurzdauernder Kreislaufstillstand ein, der mit großer Wahrscheinlichkeit durch die abdominale Druckentlastung bedingt war. Da vor der Peritonealeröffnung eine Diallyl-nor-toxiferin-Dosis verabreicht worden war, besteht ein zeitlicher Zusammenhang zwischen der Applikation dieser Dosis und dem Auftreten der Komplikation. In einem 2. Fall trat nach Verabfolgung einer Dosis des Relaxans ein nahezu sinusförmiger Kurvenverlauf im EKG auf, ohne daß ein Zusammenhang mit anderen auslösenden Faktoren klar erkennbar oder auszuschließen wäre. (s. Abschnitt "Komplikationen")

In allen Fällen konnte durch die Anwendung von Diallyl-nor-toxiferin und die dadurch ermöglichte schonende Anaesthesiemethode Narkosefähigkeit mit einem hohen Sicherheitsgrad für die Kinder und guten Operationsbedingungen geschaffen werden.

11. Langdauernde Eingriffe

Bei langdauernden Eingriffen stellen Operation und Narkose eine erhebliche Belastung der Kinder dar. Diese Eingriffe sind besonders bei den jungen Kindern und bei reduziertem Allgemeinzustand mit dem Risiko der Zustandsverschlechterung im Verlauf des Eingriffs behaftet. Bei nicht relaxierten Kindern kann dadurch eine Beeinträchtigung des Fortgangs der Operation erfolgen und in extremen Fällen sogar der vorzeitige Abbruch notwendig werden. Diese Gefahr ist bei der durchgeführten Methode kaum vorhanden, da durch ständiges Angleichen der Narkosegaskonzentrationen an den tatsächlichen Bedarf in extremen Situationen bis auf eine Luft- oder Sauerstoffbeatmung unter Dauerrelaxation ausgewichen werden kann, womit praktisch eine übliche Dauerbeatmungssituation erreicht wird, ohne daß die Weiterführung der Operation zwangsläufig darunter leiden muß. Sollte sich der Zustand des Kindes wieder bessern, kann Stickoxydul oder eventuell auch Halothan jederzeit dem Beatmungsgas erneut zugemischt werden.

In der folgenden Aufstellung sind die 250 Fälle, bei denen Diallyl-nor-toxiferin verwendet wurde, nach der Operationsdauer in Stunden aufgeschlüsselt.

Op.-Dauer	Ngb.	1. Vj.	2. Vj.	2. Hj.
0 - 1 Stunde:	9 Fälle	7 Fälle	7 Fälle	6 Fälle
1 - 2 Stunden:	38 "	40 "	21 "	29 "
2 - 3 Stunden:	27 "	12 "	8 "	19 "
3 - 4 Stunden:	4 "	4 "	5 "	9 "
4 - 5 Stunden:	1 "	1 "	1 "	1 "
5 - 6 Stunden:	0 "	0 "	0 "	1 "

Als Beispiele für langdauernde Narkosen wurden die 27 Kinder mit Operationszeiten von mehr als 3 Stunden ausgewählt. Folgende Operationen wurden in diesen Fällen durchgeführt:

- 20 Laparotomien
- 3 Thorakotomien
- 2 kombinierte Laparo- und Thorakotomien
- 2 periphere Operationen

Der praeoperative Allgemeinzustand dieser Kinder war:

AZ 1	=	4	Fälle
AZ 2	=	10	Fälle
AZ 3	=	12	Fälle
AZ 5	=	1	Fall

Die Halothan-Konzentrationen in Beziehung zu ihrer Anwendungsdauer betrugen bei diesen Fällen:

1. Neugeborene:

Halothan-Konzentration/Anwendungsdauer/% der Gesamtzeit					
2,0	Vol.-Prozent	0	Minuten	0	%
1,8	"	0	"	0	%
1,5	"	0	"	0	%
1,2	"	0	"	0	%
1,0	"	0	"	0	%
0,7	"	0	"	0	%
0,5	"	0	"	0	%
0,4	"	235	"	30,32	%
0,3	"	375	"	48,39	%
0	"	165	"	21,29	%
Gesamtzeit:		775	"	100	%

2. Kinder im 1. Vierteljahr:

Halothan-Konzentration/Anwendungsdauer/% der Gesamtzeit					
2,0	Vol.-Prozent	0	Minuten	0	%
1,8	"	0	"	0	%
1,5	"	10	"	0,84	%
1,2	"	0	"	0	%
1,0	"	0	"	0	%
0,7	"	30	"	2,52	%
0,5	"	40	"	3,36	%
0,4	"	355	"	29,83	%
0,3	"	470	"	39,50	%
0	"	285	"	23,95	%
Gesamtzeit:		1120	"	100	%

3. Kinder im 2. Vierteljahr:

Halothan-Konzentration/Anwendungsdauer/% der Gesamtzeit

2,0	Vol.-Prozent	o	Minuten	o	%
1,8	"	o	"	o	%
1,5	"	o	"	o	%
1,2	"	o	"	o	%
1,0	"	15	"	1,38	%
0,7	"	55	"	5,04	%
0,5	"	15	"	1,38	%
0,4	"	765	"	70,18	%
0,3	"	175	"	16,05	%
o	"	65	"	5,97	%
<u>Gesamtzeit:</u>		1090	"	100	%

4. Kinder im 2. Halbjahr:

Halothan-Konzentration/Anwendungsdauer/% der Gesamtzeit

2,0	Vol.-Prozent	o	Minuten	o	%
1,8	"	10	"	0,43	%
1,5	"	15	"	0,65	%
1,2	"	15	"	0,65	%
1,0	"	10	"	0,43	%
0,7	"	70	"	3,04	%
0,5	"	370	"	16,05	%
0,4	"	1250	"	54,23	%
0,3	"	465	"	20,18	%
o	"	100	"	4,34	%
<u>Gesamtzeit:</u>		2305	"	100	%

Die Aufstellung zeigt, daß bei langdauernden Eingriffen die flachen Narkosebereiche durch die Dauerrelaxation in besonderem Maße erschlossen wurden. Dieser Effekt, der bei den jüngeren Kindern besonders deutlich hervortritt, wird durch die gute Verträglichkeit des Diallyl-nor-toxiferins auch bei langer Anwendungsdauer und größerer Gesamtmenge ohne störenden Einfluß durch den Kumulations-

effekt oder Nebenerscheinungen irgendwelcher Art ermöglicht.

Die durchschnittliche Diallyl-nor-toxiferin-Verbrauchsrate in $\mu\text{g/kg/Minute}$ betrug bei den langdauernden Eingriffen:

Neugeborene:	2,13 $\mu\text{g/kg/Min}$
Kinder im 1. Vierteljahr:	3,23 $\mu\text{g/kg/Min}$
Kinder im 2. Vierteljahr:	3,01 $\mu\text{g/kg/Min}$
Kinder im 2. Halbjahr:	3,10 $\mu\text{g/kg/Min}$

Es wurden Gesamtmengen bis zu 1,10 mg/kg Körpergewicht in 6 Stunden verabfolgt. Komplikationen oder unerwünschte Wirkungen traten nicht auf.

In der folgenden Auswertung werden die Zeitabstände zwischen Operationsende und Extubation der Fälle mit weniger und mehr als 3 Stunden Operationsdauer verglichen.

Extubationszeiten:

1. Nach Operationszeiten von weniger als 3 Stunden: (223 Fälle)

0 - 5 Minuten nach Operationsende	148	Fälle
5 - 10 "	34	"
10 - 15 "	14	"
15 - 20 "	7	"
20 - 25 "	2	"
25 - 30 "	1	"
30 - 60 "	2	"
länger als 60 "	15	"

2. Nach Operationszeiten von mehr als 3 Stunden (27 Fälle):

0 - 5 Minuten nach Operationsende	17	Fälle
5 - 10 "	5	"
10 - 15 "	1	"
15 - 20 "	1	"
20 - 25 "	1	"
25 - 30 "	1	"
30 - 60 "	0	"
länger als 60 "	1	"

Die Zeitabstände vom Operationsende bis zur Extubation, die in keinem Fall vor einwandfrei wiederhergestellter Spontanatmung und guter Spontanbeweglichkeit vorgenommen wurde, wiesen in den beiden Gruppen keine wesentlichen Unterschiede auf.

Der postnarkotische Zustand der Kinder in der Gruppe langdauernder Eingriffe war überwiegend gut und in keinem Fall schlechter als der praeoperative Zustand. Eine wesentliche Zunahme des Kumulationseffektes wurde nicht festgestellt. Postoperative Nachwirkungen, insbesondere Auswirkungen auf die Darmmotorik, die Lungen- und Herz-Kreislauffunktionen traten nicht auf.

12. Antagonisierung der Relaxationswirkung

Cholinesterasehemmstoffe, wie Neostigmin (Prostigmin^(R)), Pyridostigmin (Mestinon^(R)), Edrophonium (Tensilon^(R)), Physostigmin (Eserin), Diäthylbiskarbaminat (Ubretid^(R)) Alkylphosphatester (Insektenvernichtungsmittel) und andere Substanzen, führen über eine Hemmung der Cholinesterase zur Anreicherung von Acetylcholin und wirken dadurch mehr oder weniger stark antagonistisch auf den Curare-Block. Beim Menschen kommt vorwiegend das gut verträgliche und zuverlässig wirkende Neostigmin zur Anwendung, das eine prompte Decurarisation bewirkt. (22, 34, 38)

Auch Galanthamin (Nivalin) wurde unter anderem erfolgreich und ohne störende Nebenerscheinungen zur Antagonisierung der Curarewirkung benutzt. (31)

Nach der Verwendung größerer Dosen von Curare-Substanzen bei Kindern hält BUSH die Decurarisation mit Neostigmin, das auch von Kindern gut vertragen wird, für unbedingt notwendig, um die postoperative Phase besser abzusichern. (8, 9, 10)

Es ist anzunehmen, daß Neostigmin zusätzlich zu seiner decurarisierenden Wirkung die Ausscheidung des Diallyl-nor-toxiferins über die Nieren beschleunigt. (55)

Von den 250 Fällen des eigenen Krankengutes erhielten 240 Fälle am Ende der Narkose Neostigmin zur Decurarisation, zusammen mit Atropin in einem Mischungsverhältnis von 2 : 1. Bei Tachycardie wurde Atropin nicht verabfolgt. Nachteile aus der gleichzeitigen Applikation von Neostigmin und Atropin wurden nicht gesehen.

Abgesehen von den 10 Fällen, die kein Neostigmin erhalten hatten, wurde im übrigen allen Kindern Neostigmin verabfolgt, auch wenn keine Relaxation mehr feststellbar war, um nicht erkennbare Restzustände der Relaxation sicher zu beseitigen und um die Möglichkeit wahrzunehmen, die Elimination des Diallyl-nor-toxiferins zu beschleunigen.

Das Neostigmin wurde von allen Kindern gut vertragen. Aus Sicherheitsgründen wurde immer erst nach dem Auftreten erster Atem- oder Spontanbewegungen decurarisiert. Recurarisierungseffekte sind nicht aufgetreten. Sie sind zumindest bei Kindern mit Ausscheidungsstörungen nicht auszuschließen, besonders, wenn noch während bestehender Apnoe decurarisiert wird.

Die mittlere Dosierung des Neostigmins betrug in den einzelnen Altersgruppen:

Neugeborene:	56	µg/kg Körpergewicht
Kinder im 1. Vierteljahr:	36	µg/kg "
Kinder im 2. Vierteljahr:	26	µg/kg "
Kinder im 2. Halbjahr:	23	µg/kg "

Bei Narkosen zu längeren Operationen mit und ohne Blutverlust und Ersatz durch Konservenblut tritt regelmäßig eine Hypocalcämie auf, die für die Patienten gravierender ist als eine Hypercalcämie, da Calcium für viele Funktionsabläufe und besonders auch für die Acetylcholinfreisetzung erforderlich ist. Hypocalcämie führt zu einer Verringerung der pro Aktionspotential erfolgenden Acetylcholinfreisetzung. (5, 28, 38, 50)

Aus diesem Grunde wurde bei den eigenen Patienten regelmäßig zum Zeitpunkt der Decurarisierung oder kurz zuvor Calciumgluconat als 10-prozentige Lösung in Dosen von 2 - 4 ml intravenös verabreicht.

13. Postoperativer Zustand

Der Beurteilung des postoperativen Zustands der Kinder lag folgendes Bewertungsschema zugrunde:

gut	=	keine Störung der Atmungs- und Herz-Kreislauffunktionen, kräftiger Muskeltonus, gute Spontanbeweglichkeit
genügend	=	keine Störung der Atmungs- und Herz-Kreislauffunktionen, herabgesetzter Muskeltonus, ungenügende Spontanbeweglichkeit
schlecht	=	gestörte Atmungs- und Herz-Kreislauffunktionen

Der postoperative Zustand der 250 Kinder betrug in den einzelnen Altersgruppen:

Neugeborene:

gut:	49	Fälle
genügend:	17	Fälle
schlecht:	13	Fälle

Kinder im 1. Vierteljahr:

gut:	53	Fälle
genügend:	8	Fälle
schlecht:	3	Fälle

Kinder im 2. Vierteljahr:

gut:	37	Fälle
genügend:	5	Fälle
schlecht:	0	Fälle

Kinder im 2. Halbjahr:

gut:	61	Fälle
genügend:	4	Fälle
schlecht:	0	Fälle

Der postoperative Zustand wird im wesentlichen durch den praeoperativen Zustand und intraoperative Zustandsveränderungen bedingt. Ein Ziel der Narkoseführung war es, bei allen Kindern einen möglichst guten postoperativen Zustand zu erreichen. Intraoperative Zustandsänderungen können sowohl negativer (Blutverluste, Auskühlung usw.) als auch positiver Art sein (Beseitigung bestehender Störungen). Voraussetzung zur unverzüglichen Erkennung und Behandlung operationsbedingter Zustandsverschlechterungen und zur Vermeidung narkosebedingter Störungen ist eine kontinuierliche Überwachung der Kinder, optimale Beatmung, gute Steuerbarkeit der Narkose und eine subtile Narkosedurchführung. Während es in den meisten Fällen gelingt, intraoperative Zustandsverschlechterungen zu vermeiden oder sogar den Allgemeinzustand mancher Kinder zu verbessern, ist die Beeinflussung praeoperativ vorhandener Störungen, besonders im Neugeborenenalter, meist schwieriger, da wegen der Kürze der zur Verfügung stehenden Zeit oder des schlechten Allgemeinzustandes Diagnostik und Vorbehandlung oft nur in sehr begrenztem Umfang möglich sind. Es ist mit einer Reihe von nicht diagnostizierten Störungen, Mißbildungen oder Fehlfunktionen und bei den Neugeborenen zusätzlich mit vielfältigen Übergangsstörungen zum postpartalen Leben zu rechnen, die zu gezielter oder ungezielter Therapie während der Narkosedurchführung Anlaß geben oder auch weiterhin unerkannt bleiben können. Wenn in diesen Fällen keine intraoperative Zustandsverbesserung herbeigeführt werden kann, so kann durch die Anwendung des gut verträglichen Diallyl-nor-toxiferins und die dadurch ermöglichte gute Steuerbarkeit der Inhalationsnarkose, verbunden mit ursächlicher oder symptomatischer Therapie der vorliegenden Störungen, eine weitere Zustandsverschlechterung fast immer verhindert werden. Selbst bei Kindern im extrem schlechten Zustand, die teilweise sogar infolge ihres Grundleidens nicht lebensfähig waren, konnten mit

dieser Methode Narkose- und Operationsfähigkeit geschaffen werden.

Aus den nachfolgenden Auswertungen sind die Extubationszeiten der Kinder zu ersehen, d.h. der zeitliche Abstand der Extubation vom Operationsende. In keinem Fall wurde vor der vollständigen Wiederherstellung der Spontanatmung extubiert. Einige Kinder mit gefährdeten Atmungsfunktionen wurden zur Vorsicht länger als notwendig intubiert gelassen.

Extubationszeiten:

1. Neugeborene: (79 Fälle)

o - 5 Minuten nach Operationsende	35	Fälle
5 - 10 "	14	"
10 - 15 "	9	"
15 - 20 "	5	"
20 - 25 "	1	"
25 - 30 "	1	"
30 - 60 "	1	"
länger als 60 "	13	"

2. Kinder im 1. Vierteljahr: (64 Fälle)

o - 5 Minuten nach Operationsende	41	Fälle
5 - 10 "	12	"
10 - 15 "	3	"
15 - 20 "	3	"
20 - 25 "	1	"
25 - 30 "	0	"
30 - 60 "	1	"
länger als 60 "	3	"

3. Kinder im 2. Vierteljahr: (42 Fälle)

0 - 5 Minuten nach Operationsende	35 Fälle
5 - 10 "	5 "
10 - 15 "	1 "
15 - 20 "	0 "
20 - 25 "	1 "
25 - 30 "	0 "
30 - 60 "	0 "
länger als 60 "	0 "

4. Kinder im 2. Halbjahr: (65 Fälle)

0 - 5 Minuten nach Operationsende	54 Fälle
5 - 10 "	8 "
10 - 15 "	2 "
15 - 20 "	0 "
20 - 25 "	0 "
25 - 30 "	1 "
30 - 60 "	0 "
länger als 60 "	0 "

Insgesamt konnten 211 Kinder = 87,6 % innerhalb der ersten 15 Minuten nach Operationsende extubiert werden, weitere 13 Kinder = 5,2 % bis zum Ablauf von 30 Minuten und 2 Kinder = 0,8 % bis zum Ablauf einer Stunde. 16 Kinder = 6,4 %, die ausschließlich der Altersgruppe der Neugeborenen und jungen Säuglinge angehörten, blieben wegen gestörter oder gefährdeter Atmungsfunktion länger als 1 Stunde nach Beendigung der Operation intubiert. Ein Teil von ihnen mußte beatmet werden. Diese 16 Kinder gehörten ausnahmslos zu der Gruppe von Fällen, die bereits im schlechten und sogar moribunden Zustand zur Operation gelangt war. Diese Kinder wiesen schwerste Funktionsstörungen vielfältiger Art auf und befanden sich teilweise im Zustand der Dekompensation vitaler Funktionen. Eindeutige Nachwirkungen des Muskelrelaxans im Sinne eines Versagens des Decurarisie-

rungsvorgangs oder einer Recurarisierung waren weder bei diesen noch bei allen anderen Kindern feststellbar.

Im Gegensatz zu den Untersuchungsergebnissen von SALANITRE und RACKOW, die bei 220 Kindern im Alter von 0 - 12 Wochen, denen zur Relaxation Succinyl-bis-cholin und/oder d-Tubocurarin verabfolgt worden war, in 27 % der Fälle und bei Narkosen ohne Relaxation in 12 % der Fälle postnarkotische Atmungsdepressionen als Folge einer Überdosierung der Relaxantien und/oder einer Hypothermie festgestellt hatten (40), traten im eigenen Patientengut keine eindeutig durch das Diallyl-nor-toxiferin bedingten postnarkotischen Atmungsstörungen auf, wohl aber durch Hypothermie und andere Faktoren.

Während bei den Patienten von SALANITRE und RACKOW nur zu einem Teil decurarisiert worden war, hatten die eigenen Patienten fast alle Neostigmin erhalten, entsprechend der Ansicht von BUSH, nach der die Decurarisierung am Ende der Narkosen bei Kindern immer durchgeführt werden sollte. (6)

Von den 250 eigenen Fällen war der postoperative Zustand in

200 Fällen gut	=	80,0 %, in
34 Fällen genügend	=	13,6 % und in
16 Fällen schlecht	=	6,4 %.

Daraus wird deutlich, daß gegenüber dem praeoperativen Zustand keine Verschlechterung eingetreten, sondern eher die Tendenz zu einer Zustandsbesserung vorhanden ist.

D. Nebenwirkungen

1. Venenverträglichkeit

Die Venenverträglichkeit war in allen Fällen gut. Venenwandreizungen oder ähnliche Erscheinungen wurden nicht festgestellt.

2. Kardio-vasculäre Wirkungen

a. Blutdruckveränderungen: In der Mehrzahl der Fälle wurde eine Blutdruckmessung nicht durchgeführt. Anhaltspunkte für Blutdruckveränderungen nach Injektion von Diallylnor-toxiferin ergaben sich auf Grund der Beobachtungen der Kinder und der gewonnenen Meßdaten nicht. In einigen Fällen trat ein klinisch feststellbarer Blutdruckabfall ein, der aber jeweils eindeutig durch Faktoren wie Druckentlastung bei erhöhtem Bauchinnendruck, Liquorverluste usw. bedingt war.

b. Herzrhythmusveränderungen: Über kardiale Komplikationen in 9 Fällen bei schwer vorgeschädigten Neugeborenen und jungen Säuglingen wird im Abschnitt "Komplikationen" berichtet.

In allen anderen 241 Fällen waren keinerlei Herzrhythmusveränderungen festzustellen, abgesehen von geringfügigen Pulsfrequenzsteigerungen, die relativ häufig in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer Diallylnor-toxiferin-Injektion aufgetreten sind und die nicht eindeutig als Auswirkung des Relaxans angesehen werden, sondern auch durch das Nachlassen der Relaxationswirkung der vorher verabfolgten Dosis oder den Beginn stärker schmerzhafter Operationsphasen bedingt sein können.

3. Histaminfreisetzung

In keinem Fall traten Erscheinungen auf, die als Ausdruck einer Histaminfreisetzung gedeutet werden können.

4. Allergische Reaktionen

Allergische Reaktionen wurden nicht beobachtet, auch nicht bei Kindern, die mehrfach operiert wurden und wiederholt das Relaxans erhielten.

5. Kaliumfreisetzung

Von den 250 Fällen wurde in 5 Fällen bei Neugeborenen im Alter von 2 - 8 Tagen elektrokardiographisch eine Hyperkaliämie nachgewiesen. Diesen Kindern wurden 21 Diallylnor-toxiferin-Dosen verabfolgt, von denen 20 einwandfrei vertragen wurden. Bei 1 Dosis besteht ein zeitlicher Zusammenhang zwischen ihrer Applikation und dem Auftreten kardialer Störungen. (s. auch Abschnitt "Komplikationen")

6. Substanz- und Wirkungsunverträglichkeiten

Bislang unbekannte Unverträglichkeiten mit anderen Medikamenten oder deren Wirkungen wurden nicht beobachtet.

7. Blockierung vegetativer Ganglien

In keinem der Fälle gab es einen Anhalt für eine blockierende Wirkung des Relaxans auf vegetative Ganglien.

8. Störungen des postoperativen Verlaufs

In keinem Fall traten Störungen in der postoperativen Phase auf, die auf das Muskelrelaxans bezogen werden konnten.

E. Komplikationen

In 9 Fällen sind während der Narkose kardiale Störungen aufgetreten.

Kasuistik

Fall 1 (Ch.K. 772/67):

Stielgedrehtes, nekrotisches Ovar.

28. Lebenstag.

Allgemeinzustand: 3.

Supraventrikuläre paroxysmale Tachycardie mit Frequenzen bis zu 250 Schlägen pro Minute.

Anamnestische Besonderheiten:

Seit 8 Tagen sah das Kind grau-blaß aus. Bei der Aufnahme grau-blaues Aussehen. Herzaktion unregelmäßig und beschleunigt. Der Allgemeinzustand war hochgradig reduziert. Die Blutsenkungsreaktion war mit 80/120 mm pro Stunde stark beschleunigt. Leukozyten: $16.000/\text{mm}^3$. Die Haemoglobin- und Erythrozytenwerte lagen an der unteren Grenze der Norm.

Zeitpunkt der Komplikation:

Beginn vor der Relaxation. Anschließend wurden 3 Di-allyl-nor-toxiferin-Dosen in Höhe von $101 \mu\text{g/kg}$ Körpergewicht appliziert und gut vertragen. Im Verlauf zunehmende Besserung.

Das Kind überlebte.

Fall 2 (A.T. 462/68):

Dünndarmvolvulus mit Gangrän fast des gesamten Dünndarms und Perforation.

3. Lebenstag.

Allgemeinzustand: 3.

Hochgradiges Linksschenkelblockbild mit kurzfristigem Kreislaufstillstand.

Anamnestische Besonderheiten:

Zustand nach Schnittentbindung 14 Tage nach dem errechneten Geburtstermin bei protrahiertem Geburts-

verlauf und Beckenendlage. Bei der Aufnahme in die Klinik befand sich das hypotone Kind im mäßigen Allgemeinzustand. Es bestand leichte Nasenflügelatmung. Die Atmung war beschleunigt, das Abdomen prall gebläht. Bei der Auskultation wurde ein systolisches Geräusch festgestellt. Blutbild: Polyglobulie. Die Reaktion des Kindes auf Reize war eingeschränkt. Zu wiederholten Malen war galliges Erbrechen aufgetreten.

Zeitpunkt der Komplikation:

Unmittelbar nach Peritonealeröffnung, 5 Minuten nach der ersten Diallyl-nor-toxiferin-Repetitionsdosis in Höhe von 88 µg/kg Körpergewicht. Außer dieser Dosis und der Initialdosis von 117 µg/kg wurden noch 4 Dosen des Relaxans in Höhe von zweimal 88, sowie 59 und 29 µg/kg appliziert. Weitere kardiale Komplikationen sind nicht aufgetreten.

Das Kind starb am 38. Tag nach der Operation an den Folgen der subtotalen Dünndarmresektion und einer Pneumonie.

Fall 3 (Ch.E. 640/68):

Analatresie.

3. Lebenstag.

Allgemeinzustand: 5.

Hochgradiger Linksschenkelblock mit zeitweise nahezu sinusförmiger Veränderung des EKG und extremer QRS-Verbreiterung.

Anamnestische Besonderheiten:

Bei der Aufnahme befand sich der etwas exsikierte Säugling in einem sehr schlechten Allgemeinzustand. Der ganze Körper war cyanotisch, der Muskeltonus schlaff. Am Kopf bestanden Petechien. Die Atmung war beschleunigt und oberflächlich. Über allen Lungenpartien waren feinblasige Rasselgeräusche auskultierbar. Die Herzaktion war beschleunigt und es

bestand ein systolisches Geräusch. Das Abdomen war prall gebläht und das Kind dadurch in seiner Atmung hochgradig behindert. Röntgenologisch konnte eine Pneumonie nicht sicher ausgeschlossen werden. Temperatur $38,8^{\circ}$ C rektal. Sofort nach der Aufnahme in die Klinik mußte das Kind intubiert, endotracheal abgesaugt und beatmet werden. Auch unter Beatmung mit Sauerstoff wurde das Kind nicht rosig.

Zeitpunkt der Komplikation:

Vor Relaxationsbeginn. Im Verlauf der Narkose trat zweimal eine erhebliche Zustandsverschlechterung ein. Der Abstand zu den vorher verabfolgten Diallylnor-toxiferin-Dosen betrug dabei 25 und 20 Minuten. Insgesamt wurden dem Kind zwei Dosen des Relaxans in Höhe von 100 und 67 μ g/kg Körpergewicht verabfolgt. Unmittelbar nach der Injektion dieser Dosen traten keine EKG-Veränderungen oder Kreislaufverschlechterungen ein.

Das Kind ist 3 1/2 Stunden nach Operationsende verstorben. Todesursache: Herzversagen.

Fall 4 (R.D. 944/68):

Pylorusstenose.

37. Lebenstag.

Allgemeinzustand: 5.

Hochgradige ST-Senkung im EKG. Kurzfristiger Kreislaufstillstand.

Anamnestische Besonderheiten:

Frühgeborenes Kind. Geburtsgewicht 1700 g. Seit 7 Tagen Erbrechen und Gewichtsverlust. Schließlich auch Atmungskomplikationen mit Schnappatmung und mehreren Atemstillständen. Bei der Aufnahme zur Operation war der Zustand extrem schlecht. Das Hautkolorit war grau. Es bestand eine hochgradige Atmungsinsuffizienz. Das Kind war hypotherm mit Temperaturen um 35° C rektal.

Zeitpunkt der Komplikation:

Die Herzaktion war bereits vor der Relaxation gestört. Die Diallyl-nor-toxiferin-Initialdosis von 114 µg/kg Körpergewicht wurde komplikationslos vertragen. Unmittelbar nach der 1. Repetitionsdosis in Höhe von 114 µg/kg und der gleichzeitig erfolgenden Peritonealeröffnung trat in der Phase der Druckentlastung des aufgetriebenen Abdomens ein kurzfristiger Kreislaufstillstand ein. Zwei weitere Repetitionsdosen in Höhe von 114 und 58 µg/kg wurden wiederum komplikationslos vertragen.

Das Kind starb 5 Stunden nach Operationsende unter den Zeichen des Herz-Kreislaufversagens.

Fall 5 (St.K. 979/68):

Oesophagusatresie Typ III b (n. Voigt).

1. Lebenstag.

Allgemeinzustand: 3.

In einem Zeitraum von 15 Minuten mehrfach auftretende ventrikuläre Extrasystolie mit Pulsdefizit.

Anamnestiche Besonderheiten:

Nach der Entbindung bestand eine schwere Asphyxie. Bei der Aufnahme war das Kind leicht cyanotisch. Die Atmung war oberflächlich, der Muskeltonus schwach. Die Haut wies vereinzelte Petechien auf. Die Herzaktion war unregelmäßig. Auskultatorisch war ein systolisches Geräusch feststellbar. Über allen Lungenpartien waren feinblasige Rasselgeräusche hörbar. Auch nach Intubation und unter Beatmung mit Sauerstoff blieb das Kind leicht cyanotisch. Es bestanden die Symptome einer schweren Aspiration. Möglicherweise lag ein Hyalin-Membran-Syndrom vor.

Zeitpunkt der Komplikation:

30 Minuten nach der 2. Diallyl-nor-toxiferin-Repetitionsdosis in Höhe von 97 µg/kg Körpergewicht, während äußerst schwieriger Beatmungsverhältnisse

bei intrathorakalem Eingriff und dem Vorliegen einer schwer geschädigten Lunge, die schon vor der Operation einen normalen Gasaustausch nicht mehr ermöglichte. Gleichzeitig mit dem Beginn der ventrikulären Extrasystolie kehrten Spontanatmung und Spontanbewegungen des Kindes wieder und machten die Verabfolgung einer weiteren Dosis des Relaxans erforderlich. Im Anschluß an diese Injektion trat keine Zunahme der kardialen Störung, sondern eine allmähliche Besserung ein. Das Kind erhielt insgesamt 4 Diallyl-nor-toxiferin-Dosen in Höhe von jeweils 97 µg/kg Körpergewicht, von denen 3 störungsfrei und 1 ohne verstärkende Wirkung auf eine bestehende kardiale Störung vertragen wurden.

Postoperativ mußte das Kind 24 Stunden lang mit einem Assistor beatmet werden. Die Cyanose besserte sich langsam und verschwand schließlich ganz.

Am 41. Lebenstag traten im Verlauf einer Inhalationsnarkose ohne Anwendung von Relaxantien noch einmal kardiale Störungen mit einem Cyanose-Anfall bei einer Oesophagus-Bougierung auf. In der Folgezeit trat keine kardiale Symptomatik mehr auf. Die Diagnostik ergab keinen Hinweis für pathologische Verhältnisse.

Das Kind überlebte.

Fall 6 (M.K. 989/68):

Mehrere Dünndarmperforationen in einem infolge Mißbildung des Mesenteriums hämorrhagisch gestauten Darmanteil. Reichlich Darminhalt in der Bauchhöhle. 2. Lebenstag.

Allgemeinzustand: 5.

Bradycardie mit einer Frequenz vorwiegend zwischen 70 und 80 Schlägen pro Minute. Mehrfaches Auftreten schwerer Linksschenkelblockbilder.

Anamnestiche Besonderheiten:

Vorausgegangen waren Vakuumextraktionsversuch und

Forceps infolge Wehenschwäche und Geburtsstillstands bei Übertragung und Fieber. Das Kind war nach der Entbindung weiß-asphyktisch, hatte einen Apgar-Index von 2 Punkten und mußte intubiert und reanimiert werden. Es bestand eine Fruchtwasseraspiration. Das Fruchtwasser war dick-grün und mekoniumhaltig. In der folgenden Zeit bis zur Verlegung zur Operation befand sich das hypotone Kind, das nur mäßige Eigenbeweglichkeit zeigte, in einem schlechten Zustand. Die Haut war mäßig rosig, die Akren jedoch stark cyanotisch. Es bestanden erhebliche Oedeme. Die Lungen waren nur mäßig belüftet. Basal waren vereinzelte Rasselgeräusche feststellbar. Bei der Atmung wies das Kind intercostale und epigastrische Einziehungen auf. Die Reflexerregbarkeit war herabgesetzt. Bei dem schwer perinatal geschädigten Kind bestand eine anhaltende Kreislaufdepression mit einer ständigen Hypothermie. Die Rektaltemperatur lag zwischen 34,0 und 35,8° C. Das Kind wies eine gemischte Acidose auf mit einem anfänglichen Blut-pH-Wert von 6,92 und einem Base excess von - 20,2 mval/l.

Zeitpunkt der Komplikation:

Während der gesamten Narkose. Beginn vor der Relaxation. Insgesamt wurden 3 Diallyl-nor-toxiferin-Dosen in Höhe von jeweils 97 µg/kg Körpergewicht verabreicht, ohne daß eine Veränderung der Herz-Kreislaufverhältnisse oder des elektrokardiographischen Erregungsablaufes in einem direkten zeitlichen Zusammenhang mit den Injektionen beobachtet werden konnte.

Das Kind ist am 2. Tag nach der Operation im Zustand kardialen Versagens gestorben.

Fall 7 (A.M. 1025/68):

Mekoniumileus.

3. Lebenstag.

Allgemeinzustand: 3.

Supraventrikuläre paroxysmale Tachycardie mit Frequenzen bis 220 Schlägen pro Minute bei einer Ausgangsfrequenz von 150 Schlägen pro Minute.

Anamnestiche Besonderheiten:

Bei der Aufnahme war das Abdomen stark aufgetrieben. Allgemeinzustand reduziert. Bis dahin wurde die zugeführte Nahrung stets erbrochen.

Zeitpunkt der Komplikation:

Dem Kind wurden 3 Diallyl-nor-toxiferin-Dosen in Höhe von jeweils 70 µg/kg Körpergewicht verabreicht, ohne daß kardiale Störungen auftraten. Bei der Operation zeigte es sich, daß das Mekonium ungewöhnlich zäh war und seine Entfernung erhebliche Schwierigkeiten bereitete und erst nach Spülung mit 1,5- und 3-prozentiger Wasserstoffsuperoxydlösung allmählich gelang. Während dieser Manipulationen, 10 Minuten nach der 3. Diallyl-nor-toxiferin-Dosis, trat die paroxysmale Tachycardie auf.

Das Kind starb am 4. Tag nach der Operation an Lungenkomplikationen infolge Mukoviscidose.

Fall 8 (Sch. 1041/68):

Oesophagusatresie Typ II (n. Voigt). Anlegen einer Hals- und Magenfistel.

2. Lebenstag.

Allgemeinzustand: 3.

Bereits zu Beginn der Narkose hochgradige ST-Senkung. Später 20 Minuten andauerndes schweres Linksschenkelblockbild mit zeitweise nahezu sinusförmigen EKG-Veränderungen.

Anamnestiche Besonderheiten:

Bei der Aufnahme befand sich das mongoloide Frühge-

borene in einem mäßigen Allgemeinzustand. Die Muskulatur war schlaff, die Atmung erschwert. Es bestand ein systolisches Herzgeräusch. Das Herz war vergrößert und reichte nach links bis zur Thoraxwand. Weiterhin bestand eine Aspirationspneumonie.

Zeitpunkt der Komplikation:

Nachdem die erste Diallyl-nor-toxiferin-Dosis in Höhe von 93 µg/kg Körpergewicht gut vertragen worden war, trat unmittelbar nach Applikation der 2. Dosis in gleicher Höhe das Blockbild auf. Eine Beziehung zu anderen Faktoren ist dabei nicht klar zu erkennen, kann aber vorhanden sein, da die Komplikation innerhalb der ersten 10 Minuten nach Operationsbeginn und Beginn der maschinellen Beatmung auftrat. Nach Beendigung der kardialen Störung wurden noch vier weitere Diallyl-nor-toxiferin-Dosen in gleicher Höhe appliziert, die keine kardialen Störungen mehr hervorriefen.

Das Kind starb am 10. Tag nach der Operation.

Todesursache: Vitium cordis und Pneumonie.

Fall 9 (B.A. 66/69):

Mekoniumileus.

8. Lebenstag.

Allgemeinzustand: 5.

Sinusförmige Deformierungen des Elektrokardiogramms mit extremer QRS-Verbreiterung im Sinne eines hochgradigen Linksschenkelblockbildes. Häufiger Wechsel der EKG-Formen und Herzfrequenzen. Zweimal Auftreten eines kurzfristigen Herzstillstands.

Anamnestiche Besonderheiten:

Fortbestehen einer Ileus-Symptomatik mit wiederholtem Erbrechen nach einer 6 Tage zuvor durchgeführten Operation wegen eines Mekoniumileus. Abdomen erheblich gebläht.

Zeitpunkt der Komplikation:

Beginn des Blockbildes 15 Minuten nach der Diallylnor-toxiferin-Initialdosis in Höhe von 91 µg/kg Körpergewicht. Der 1. Herzstillstand trat 5 Minuten nach der 2. Dosis des Relaxans in Höhe von 36 µg/kg und unmittelbar während der Druckentlastung des Abdomens infolge Peritonealeröffnung auf. Auch die 3. und 4. Dosis in gleicher Höhe hatten keine unmittelbaren Auswirkungen auf die Herzfunktion. Der 2. Herzstillstand trat 15 Minuten nach der 4. Dosis des Relaxans auf.

Unmittelbar vor beiden Herzstillständen wurde Kalium-Aspartrat injiziert in der nicht zutreffenden Annahme, daß infolge des langdauernden Ileus-Zustandes mit Erbrechen u.a. eine Hypokaliämie vorliegt. Den Herzstillständen ging jeweils die Ausbildung eines extremen Linksschenkelblockbildes voraus.

Das Kind ist 2 3/4 Stunden nach dem Operationsende am Herz-Kreislaufversagen gestorben.

Zusammenfassung und Diskussion

Unter den 9 Fällen mit kardialen Komplikationen befanden sich 7 Neugeborene und 2 junge Säuglinge im Alter von 28 und 37 Tagen.

5 Kinder wurden praeoperativ dem Allgemeinzustand 3 und 4 Kinder dem Allgemeinzustand 5 zugeordnet.

Bei den kardialen Komplikationen handelte es sich um 2 Fälle mit paroxysmaler supraventrikulärer Tachycardie, 1 Fall mit Kreislaufstillstand während der abdominalen Druckentlastung infolge der Peritonealeröffnung bei bereits vorhandenen Störungen des Erregungsablaufes und wahrscheinlich bestehender metabolischer Alkalose und Hypokaliämie,

1 Fall mit ventrikulärer Extrasystolie während einer intrathorakalen Operation bei schwieriger Beatmungssituation

und 5 Fälle mit hochgradigen Linksschenkelblockbildern im Elektrokardiogramm unter Ausbildung eines nahezu sinusförmigen Erregungsablaufes mit extrem verbreiterten QRS-Komplexen.

Insgesamt wurden diesen 9 Kindern 35 Diallyl-nor-toxiferin-Dosen in Höhe von 29 bis 117 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht verabfolgt. 33 Dosen riefen keine Veränderung der Herzaktion oder des Elektrokardiogramms hervor. Nur nach 2 Dosen traten kardiale Störungen auf, und zwar in einem Fall ein kurzfristiger Kreislaufstillstand im Zusammenhang mit der Entlastung des Bauchinnendruckes während der Peritonealeröffnung und in einem weiteren Fall ein schweres Linksschenkelblockbild, ohne daß die Einwirkung anderer Faktoren erkennbar, jedoch auch nicht auszuschließen ist, da der Komplikationsbeginn in die Zeit des Operationsbeginns fiel, d.h. in einen Zeitraum, in dem eine Reihe von Faktoren auf das Kind einwirkte, ohne daß man sie im einzelnen differenzieren könnte.

Da die kardialen Komplikationen ausschließlich bei schwerkranken Neugeborenen und jungen Säuglingen aufgetreten und die späteren Lebensalter völlig komplikationsfrei sind, stellt sich die Frage, inwieweit, wenn nicht ohnehin ein Vitium cordis bestand, das bei dieser Patientengruppe mögliche Persistieren foetaler Shunts oder die Rückschaltung in diese Shunts unter den Belastungen von Grunderkrankung, Narkose und Operation an dem Auftreten der Komplikationen mitbeteiligt sind.

Die 9 Kinder wiesen überwiegend schon vor der Narkose eine erhebliche kardiale oder respiratorische Symptomatik auf oder waren schweren Stress-Situationen ausgesetzt, so daß damit gerechnet werden kann, daß sich möglicherweise in einem Teil der Fälle infolge des nicht rechtzeitig und ausreichend eingetretenen Druckabfalls in der Pulmonalarterie die embryonalen Shunts noch nicht geschlossen hatten, oder daß es unter der Narkose- und Operations-

situation zu einer Umschaltung der noch nicht genügend stabilisierten postnatalen Kreislaufverhältnisse in die fetalen Shunts gekommen ist. Ein postnatales Persistieren der fetalen Shunts kann u.U. zu einer allseitigen Dilatation des Herzens führen (19) und stellt einen zusätzlichen Risikofaktor für die Narkosen in dem extremen frühen Lebensalter dar. Während früher die Ansicht bestand, daß der funktionelle Verschluß des Ductus Botalli bereits wenige Minuten nach Atmungsbeginn eintrete, kann heute das Bestehenbleiben dieses Shunts auch bei anscheinend normalen Neugeborenen bis zu mehreren Tagen als sicher angesehen werden (19). Nach CHRISTIE (zitiert bei ROSSI) besteht ein offener Ductus Botalli sogar bei 40 % der Kinder im ersten, 12 % der Kinder im zweiten Monat und bei 1 % am Ende des ersten Jahres (39). Inwieweit dieser Risikofaktor bei den vorliegenden Fällen eine Rolle gespielt hat, ließ sich nicht klären und kann nur als eine mögliche zusätzliche Belastung diskutiert werden.

Die in den Fällen 2, 3, 6, 8 und 9 aufgetretenen biphasischen EKG-Veränderungen entsprechen den 1952 von KÖTTGEN und FEYERABEND an frühgeborenen Kindern (26) und später auch von anderen Autoren beobachteten Störungen der Erregungsüberleitung und Erregungsausbreitung. (24, 48)

1959 stellte USHER bei unreifen Neugeborenen mit Respiratory distress syndrome gleiche Veränderungen fest und deckte durch eingehende Vergleichsuntersuchungen ihre Beziehung zur Hyperkaliämie auf. Er behandelte diese Störungen mit Glukose-, Insulin- und Bicarbonat-Gaben. (53)

1964 bestätigte MONTZEL diese schweren Störungen der Erregungsüberleitung und -ausbreitung mit hochgradiger Verbreiterung des QRS-Komplexes als Ausdruck der postnatalen Hyperkaliämie des unreifen Neugeborenen. Als wesentlichste elektrokardiographische Kriterien gab er Verlängerungen der PQ-Zeit über 0,10 sec und der QRS-Zeit über 0,05 sec an, wobei die typischen T-Wellen und ST-Strecken-Verän-

derungen des Erwachsenen-EKG in der Regel fehlten. Erkennbar wird die Hyperkaliämie im EKG in der Regel dann, wenn die Kaliumkonzentration im Serum den Wert von 7 mEq/l übersteigt. Mit zunehmender Kaliumintoxikation nimmt die Überleitungs- und Erregungsausbreitungsstörung zu und stellt schließlich in Form wellenförmig undifferenzierter Erregungsabläufe den Ausdruck des höchsten Grades der Kaliumintoxikation dar.

Die Stärke der kaliumtoxischen Wirkung auf den Herzmuskel hängt außer von der absoluten Höhe der extrazellulären Kaliumkonzentration auch vom Kaliumgradienten ab. Antagonistisch wirken die extrazelluläre Calcium- und in geringerem Maße auch die Natriumkonzentration.

Die besonders beim unreifen Neugeborenen nicht seltene Hypocalcämie kann die toxische Wirkung auch schon einer Hyperkaliämie geringeren Grades in erheblichem Maße ungünstig beeinflussen. MENTZEL wies nach, daß durch Calciuminjektionen eine rasche Beseitigung der kaliumtoxischen EKG-Veränderungen möglich war. (32)

Auf die 5 Fälle des eigenen Krankenguts mit den elektrokardiographischen Zeichen der Kaliumintoxikation entfielen 21 Diallyl-nor-toxiferin-Dosen, von denen 20 vertragen wurden, ohne daß ihnen EKG-Veränderungen unmittelbar, d.h. in der Zeit bis zum Eintritt der Vollwirkung, folgten. Bei 1 Dosis trat unmittelbar nach der Applikation eine EKG-Veränderung im Sinne einer hochgradigen Hyperkaliämie-Kurve auf, ohne daß weitere einwirkende Faktoren klar erkennbar oder auszuschließen sind.

Diese gute Verträglichkeit des Diallyl-nor-toxiferins bei schon bestehender Hyperkaliämie spricht gegen eine kaliumfreisetzende Wirkung des Relaxans. Wenn auch die Möglichkeit der Kaliumfreisetzung durch das Relaxans nicht mit letzter Sicherheit verneint werden kann, so kann doch festgestellt werden, daß es sich dabei nicht um eine spezifische Nebenwirkung der Substanz handelt.

Die sinusförmigen Deformierungen des EKG traten teilweise anfallsartig in Erscheinung, wobei die Kurvenformen stark wechselten, so daß zunächst an eine diffuse Schädigung des Erregungsleitungssystems gedacht wurde. Dieser Annahme steht jedoch die auch von KÖTTGEN und FEYERABEND beobachtete Tatsache entgegen, daß in keinem Fall ein Niederspannungs-EKG aufgetreten ist. (26)

Eine Ähnlichkeit der Kurvenformen mit denen der vielgestaltigen extrasystolischen Kammertachycardie (47) war nicht verkennbar, obwohl die teilweise sehr niedrigen Frequenzbereiche auffielen. Die Zuordnung zu den Hyperkaliämiekurven erfolgte schließlich infolge des Auftretens kompletter Linksschenkelblockbilder (QRS-Dauer nach STURMER länger als 0,06 sec, Überleitungszeit länger als 0,112 sec (48)) bis zu nahezu sinusförmigen EKG-Deformierungen bei Neugeborenen, die wegen des gesteigerten Erythrozytenabbaus bei schlechter Nierenfunktion und Azidose ohnehin häufig eine Hyperkaliämie aufweisen.

Auslösende Ursache für das Auftreten von EKG-Veränderungen infolge Kaliumintoxikation bei vorgeschädigten Neugeborenen in Narkose scheint eine Reihe von Faktoren zu sein, zu denen auch eine Verringerung der Calciumkonzentration im Serum unter Narkosebedingungen gehören kann. Darüberhinaus wurde der Eindruck gewonnen, daß die Einwirkungsintensität der verschiedenen auf das Kind einwirkenden Belastungen eine Rolle spielt. Es wurde deshalb nach dem Komplikationsfall Nr. 9, der in der zeitlichen Reihenfolge der 159. Fall der ausgewerteten 250 Fälle war, begonnen, die Einwirkungsintensität aller Maßnahmen während der Narkose bei Kindern im schlechten Allgemeinzustand zu verringern und in ihrem Wirkungseintritt zeitlich so zu versetzen, daß möglichst nicht mehrere Belastungen gleichzeitig einzuwirken begannen. Dazu gehörte, daß auch die verwendeten Medikamente fraktioniert und verdünnt appliziert wurden, um Anflutungsgeschwindigkeit und Anflutungskonzentration zu senken.

Unter den nach dem 9. Komplikationsfall folgenden 140 Fällen, unter denen sich 28 Neugeborene, davon 3 im Allgemeinzustand 5 und 18 im Allgemeinzustand 3 befunden hatten, sind keine weiteren Komplikationen aufgetreten. Unter den folgenden, noch nicht ausgewerteten Fällen bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist nur noch in einem Fall bei einem 7 Monate alten Kind mit Anurie im extrem schlechten Zustand nach Narkose- und vor Relaxationsbeginn ein kaliumtoxischer EKG-Verlauf aufgetreten, der sich nach Injektion von 10-prozentigem Calciumgluconat sofort wieder normalisierte.

Zu bemerken ist noch, daß bei späteren Fällen auch zurückhaltender mit der Atropin-Praemedikation verfahren wurde und Kindern im schlechten Zustand, besonders aber Neugeborenen, häufig kein Atropin mehr verabfolgt wurde. Die Auswertung der Ergebnisse dieser veränderten und subtileren Methodik bleibt späteren Untersuchungen vorbehalten. Auf Grund der bisher gewonnenen Erkenntnisse kann festgestellt werden, daß Diallyl-nor-toxiferin auch bei Kindern im schlechten und extrem schlechten Zustand keine ausgesprochen störungsauslösende Wirkung auf die Herzaktion hat und bei schon gestörter Herzfunktion, auch bei vorliegender Hyperkaliämie, keine eindeutige Verstärkung der Störung hervorruft. Das Muskelrelaxans kann deshalb bei situationsentsprechend vorsichtiger Anwendung auch in extremen Fällen als gut verträglich und geeignet angesehen werden.

F. Indikationen und Kontraindikationen der Diallyl-nor-toxiferin-Anwendung bei Kindern

Indikationen:

- 1) Alle länger als etwa 30 Minuten dauernden Operationen, bei denen eine Relaxation erforderlich oder erwünscht ist, wie Thorakotomien, Laparotomien oder periphere Eingriffe.
- 2) Alle länger dauernden Operationen, bei denen keine Relaxation erforderlich ist, jedoch eine Senkung der Narkotika-Dosierung erreicht werden soll.
- 3) Alle länger dauernden Operationen im Kopf- und Halsbereich. In diesen Fällen ermöglicht die Dauerrelaxation die der Spontanatmung unter der sterilen Abdeckung an Sicherheit in der Überwachung und Steuerung überlegene kontrollierte maschinelle Beatmung bei gleichzeitiger Ausnutzung des narkoseabflachenden Effektes.
- 4) Alle kurzdauernden Operationen, bei denen wegen eines erschwerten Abdominalverschlusses Vollrelaxation erforderlich ist, tiefe Narkose oder die Anwendung depolarisierender Muskelrelaxantien jedoch vermieden werden soll, wie z.B. bei Nabelschnurbrüchen, Bauchspalten usw.
- 5) Alle Kinder im schlechten Allgemeinzustand, beispielsweise mit schwerer Toxikose, unabhängig von Art und Dauer des Eingriffes, wobei die Anwendung des auch bei Kindern im schlechten Zustand gut verträglichen Diallyl-nor-toxiferins beliebig flache Narkosen und damit Senkung der Narkosebelastung der Kinder auf minimale Werte ermöglicht.

Die Kinder mit schweren Grundkrankheiten, insbesondere im Neugeborenenalter, in dem zusätzlich noch mit vielfältigen

nicht entdeckten Störungen, vor allem cardio-vasculären und pulmonalen Übergangsstörungen zum postpartalen Leben zu rechnen ist, nehmen eine Sonderstellung ein. In diesen Fällen besteht die Indikation zur Dauerrelaxation zwecks konsequenter Abflachung der Narkose. Alle Einwirkungen der Narkose, wie auch der Operation, sollten jedoch in ihrer Einwirkungsintensität verringert werden. Dazu gehört ein zeitlich versetzter Einwirkungsbeginn und Senkung der Einwirkungsstärke der einzelnen Maßnahmen. Das bedeutet hinsichtlich der Applikation von Medikamenten, einschließlich der Muskelrelaxantien, Senkung von Anflutungsgeschwindigkeit und Anflutungskonzentration.

Kontraindikationen:

Bei der Myasthenie und Anurie sollte die Anwendung des Muskelrelaxans nicht oder nur sehr vorsichtig erfolgen. Die Möglichkeit zur postoperativen Langzeitbeatmung muß vorhanden sein, eine Grundforderung, die darüberhinaus für den gesamten Anaesthesiebereich besteht.

G. Diallyl-nor-toxiferin-Anwendung in verschiedenen Operationsgruppen

1. Oesophagusatresien

Zahl der Fälle: 15

Altersverteilung: Alle Kinder waren Neugeborene

Gewicht:

Niedrigstes Gewicht: 1,48 kg

Höchstes Gewicht: 3,40 kg

Mittleres Gewicht: 2,56 kg

Allgemeinzustand vor der Narkose:

AZ 1 = 0 Fälle

AZ 2 = 5 Fälle

AZ 3 = 9 Fälle

AZ 5 = 1 Fall

Intubationsmodus: Alle Kinder wurden wach intubiert

Relaxationsdauer:

Kürzeste Relaxationsdauer: 1 Stunde 10 Minuten

Längste Relaxationsdauer: 3 Stunden 45 Minuten

Mittlere Relaxationsdauer: 2 Stunden 12 Minuten

Extubationszeit: (Angabe in Minuten nach Operationsende)

0 - 5 Minuten: 6 Fälle

5 - 10 Minuten: 4 Fälle

10 - 15 Minuten: 1 Fall

15 - 20 Minuten: 0 Fälle

20 - 25 Minuten: 0 Fälle

25 - 30 Minuten: 0 Fälle

30 - 60 Minuten: 0 Fälle

länger als 60 Minuten: 4 Fälle

Diallyl-nor-toxiferin-Dosen:

Niedrigste Initialdosis:	88	µg/kg
Höchste Initialdosis:	227	µg/kg
Mittlere Initialdosis:	129	µg/kg
Niedrigste Repetitionsdosis:	53	µg/kg
Höchste Repetitionsdosis:	227	µg/kg
Mittlere Repetitionsdosis:	98	µg/kg
Mittlerer Verbrauch pro Minute:	2,9	µg/kg/Min

Nachinjektionsabstände:

Kürzestes Applikationsintervall:	10	Minuten
Längstes Applikationsintervall:	80	Minuten
Mittleres Applikationsintervall:	29	Minuten

In allen 15 Fällen wurde eine Thorakotomie durchgeführt und die untere Oesophagotrachealfistel unterbunden. In 12 Fällen wurde der Oesophagus anastomosiert. Mit der Relaxation wurde in allen Fällen unmittelbar vor der Eröffnung des Thorax begonnen. Bis zum Verschuß der Fistel erfolgte die Beatmung wegen der besseren Anpassungsmöglichkeit an die jeweilige Situation manuell. Anschließend wurde auf maschinelle Positiv-negativ-Druck-Beatmung übergegangen. Das Beatmungszeitverhältnis war 1 : 1. Als Beatmungsfrequenzen wurden Werte zwischen 20 und 30 pro Minute, gelegentlich auch einmal bis etwa 40/Minute gewählt. Wegen der ungünstigen und in manchen Fällen sogar extrem schlechten Lungenverhältnisse der Kinder mit Oesophagusatresien wurde in schwierigen Beatmungssituationen auf die Anwendung von Stickoxydul verzichtet und nur mit Sauerstoff beatmet, dem Halothan in Konzentrationen zwischen 0 und 0,4 Vol.-Prozent zugesetzt wurde. Trotz des Vorhandenseins einer Vielzahl von Risikofaktoren verliefen alle Narkosen frei von ernsthaften Zwischenfällen. Nur in einem Fall traten kurzfristige kardiale Störungen leichten Grades auf (s. Abschnitt: "Komplikationen").

Die wesentlichsten Risikofaktoren in diesen Fällen sind:

das Alter: Ein großer Teil der Neugeborenen waren Frühgeborene (d.h. unreife, untergewichtige Kinder)

die Übergangsstörungen der Neugeborenen

Aspirationsfolgen: Atelektasen, Pneumonie

gelegentlich diffuse Blutungen in die Lunge

die meist vorhandene untere Oesophagotrachealfistel,

durch die, solange sie nicht unterbunden ist,

Volumenverluste bei der Beatmung eintreten

und zum Aufblähen des Magens führen können.

Dadurch tritt das Zwerchfell höher und die

Ventilation der Lungen wird weiter verschlechtert.

Die Beatmung muß deshalb in dieser Phase

vor dem Fistelverschluß meist mit niedrigen

Drucken und kleinen Volumina erfolgen

in manchen Fällen zusätzlich bestehende Mißbildungen

oder Fehlfunktionen

Zurückhalten der Lunge während der Operation zwecks

Schaffung eines ausreichenden Zugangs zum

Oesophagus

Beeinträchtigung der Haemodynamik

Der postoperative Zustand war überwiegend gut bis befriedigend

und sehr viel besser, als bei früheren Fällen, die

kein Diallyl-nor-toxiferin, dafür aber höhere Halothan-

Konzentrationen und Succinyl-bis-cholin in fraktionierten

Dosen erhalten hatten. 11 der 15 Kinder konnten innerhalb

der ersten 15 Minuten nach Operationsende bei einwand-

freier Spontanatmung extubiert werden.

Der postoperative Verlauf war im wesentlichen durch die

vor der Operation erfolgte Aspiration, durch zusätzliche

Mißbildungen oder auch durch Operationsfolgen mitbestimmt

und gestaltete sich bei den Kindern mit Diallyl-nor-toxi-

ferin nicht komplikationsreicher als bei Kindern ohne

Dauerrelaxation.

2. Nabelschnurbrüche und Bauchspalten

Zahl der Fälle: 11

Altersverteilung: Alle Kinder waren Neugeborene

Gewicht:

Niedrigstes Gewicht: 1,77 kg

Höchstes Gewicht: 3,68 kg

Mittleres Gewicht: 2,56 kg

Allgemeinzustand vor der Narkose:

AZ 1 = 0 Fälle

AZ 2 = 1 Fall

AZ 3 = 7 Fälle

AZ 5 = 3 Fälle

Intubationsmodus: Alle Kinder wurden wach intubiert

Relaxationsdauer:

Kürzeste Relaxationsdauer: 30 Minuten

Längste Relaxationsdauer: 1 Stunde 45 Minuten

Mittlere Relaxationsdauer: 1 Stunde 11 Minuten

Extubationszeit: (Angabe in Minuten nach Operationsende)

0 - 5 Minuten: 3 Fälle

5 - 10 Minuten: 1 Fall

10 - 15 Minuten: 1 Fall

15 - 20 Minuten: 2 Fälle

20 - 25 Minuten: 1 Fall

25 - 30 Minuten: 0 Fälle

30 - 60 Minuten: 0 Fälle

länger als 60 Minuten: 3 Fälle

Diallyl-nor-toxiferin-Dosen:

Niedrigste Initialdosis: 50 µg/kg

Höchste Initialdosis: 178 µg/kg

Mittlere Initialdosis: 113 µg/kg

Niedrigste Repetitionsdosis:	25	µg/kg
Höchste Repetitionsdosis:	178	µg/kg
Mittlere Repetitionsdosis:	97	µg/kg
Mittlerer Verbrauch pro Minute:	4,8	µg/kg/Min

Nachinjektionsabstände:

Kürzestes Applikationsintervall:	5	Minuten
Längstes Applikationsintervall:	55	Minuten
Mittleres Applikationsintervall:	17	Minuten

Alle Kinder dieser Operationsgruppe mit Nabelschnurbrüchen und Bauchspalten kamen als Neugeborene, zum überwiegenden Teil innerhalb der ersten Lebensstunden, zur Operation. Zur Rückverlagerung des Bruchinhaltes bzw. der vorgefallenen Baucheingeweide und zum Verschuß des Abdomens ist in diesen Fällen nahezu während der gesamten Dauer des Eingriffs ein Relaxationsgrad erforderlich, der durch völlige und gleichbleibende Tonuslosigkeit der Muskulatur gekennzeichnet ist. Dadurch liegt der Diallyl-nor-toxiferin-Verbrauch in dieser Gruppe bei kurzer Operationsdauer bedeutend höher als in den übrigen Operationsgruppen der Neugeborenenperiode und kann bei einem zahlenmäßigen Überwiegen dieser Gruppe den Mittelwert des Relaxantien-Verbrauchs der gesamten Neugeborenen-Gruppe nach oben hin verändern. Da es bei den älteren Kindern eine vergleichbare Gruppe in diesem Ausmaß nicht gibt, ist es ratsam, die Gruppe der Nabelschnurbrüche und Bauchspalten gesondert von den übrigen Operationsgruppen auszuwerten.

Dieser operative Eingriff führt zu teilweise erheblichen intraabdominalen Drucksteigerungen mit möglichen kardio-vasculären und respiratorischen Auswirkungen. Zudem handelt es sich um Neugeborene mit ihren besonderen Problemen in vielfach schlechtem Allgemeinzustand. Es ist hierbei erforderlich, die Beeinträchtigung der Kinder durch die Narkose auf ein Minimum zu reduzieren und andererseits

gute Operationsbedingungen zu schaffen. Das gelingt durch Abflachung der Narkose unter Dauerrelaxation, wobei sich ein gleichmäßig guter Relaxationseffekt eines mittellangwirkenden Muskelrelaxans vom depolarisationshemmenden Typ als günstig erweist. Der postoperative Zustand kann dadurch verbessert und die rasche Wiederherstellung einer genügend guten Spontanatmung erleichtert werden. Trotz des hohen Diallyl-nor-toxiferin-Verbrauchs und der äußerst ungünstigen Gesamtsituation dieser Fälle sind keine kardialen Komplikationen in dieser Gruppe aufgetreten. Auch in der postoperativen Phase ergab sich kein Anhalt für irgendwelche Nebenwirkungen des verwendeten Muskelrelaxans, insbesondere wurden keine Auswirkungen auf die Funktion der ohnehin meist vorgeschädigten Baueingeweide festgestellt.

3. Zwerchfell-Anomalien

Zahl der Fälle: 21

Diagnosen: 15 Fälle mit Hiatushernie
3 Fälle mit Relaxatio diaphragmatica
2 Fälle mit postero-lateraler Zwerchfell-
Lücke
1 Fall mit vollständiger Aplasie des rechten
Zwerchfells und der rechten Lunge

Altersverteilung:

Neugeborene:	4	Fälle
Kinder im 1. Vierteljahr:	3	Fälle
Kinder im 2. Vierteljahr:	7	Fälle
Kinder im 2. Halbjahr:	7	Fälle

Gewicht:

Niedrigstes Gewicht:	2,52	kg
Höchstes Gewicht:	9,70	kg
Mittleres Gewicht:		
Neugeborene:	2,95	kg
Kinder im 1. Vierteljahr:	3,73	kg
Kinder im 2. Vierteljahr:	5,74	kg
Kinder im 2. Halbjahr:	7,89	kg

Allgemeinzustand vor der Narkose:

AZ 1	=	3	Fälle
AZ 2	=	12	Fälle
AZ 3	=	5	Fälle
AZ 5	=	1	Fall

Intubationsmodus:

4 Kinder wurden vor Narkosebeginn intubiert
15 Kinder wurden in Narkose ohne Relaxation intubiert
2 Kinder wurden nach Relaxation mit Diallyl-nor-toxi-
ferin intubiert

Relaxationsdauer:

Kürzeste Relaxationsdauer:	1	Stunde	10 Minuten
Längste Relaxationsdauer:	2	Stunden	25 Minuten
Mittlere Relaxationsdauer:	1	Stunde	40 Minuten

Extubationszeit:

0 - 5 Minuten:	16	Fälle
5 - 10 Minuten:	1	Fall
10 - 15 Minuten:	3	Fälle
15 - 20 Minuten:	0	Fälle
20 - 25 Minuten:	0	Fälle
25 - 30 Minuten:	0	Fälle
30 - 60 Minuten:	0	Fälle
länger als 60 Minuten:	1	Fall

Diallyl-nor-toxiferin-Dosen:

Niedrigste Initialdosis:	77	µg/kg
Höchste Initialdosis:	277	µg/kg
Mittlere Initialdosis:	134	µg/kg
Niedrigste Repetitionsdosis:	35	µg/kg
Höchste Repetitionsdosis:	175	µg/kg
Mittlere Repetitionsdosis:	88	µg/kg

Mittlerer Verbrauch pro Minute:

Neugeborene:	4,1	µg/kg/Min
Kinder im 1. Vierteljahr:	4,5	µg/kg/Min
Kinder im 2. Vierteljahr:	5,1	µg/kg/Min
Kinder im 2. Halbjahr:	5,3	µg/kg/Min

Nachinjektionsabstände:

Kürzestes Applikationsintervall:	5	Minuten
Längstes Applikationsintervall:	40	Minuten
Mittleres Applikationsintervall:	18	Minuten

Zur operativen Korrektur der Zwerchfell-Anomalien war für den in allen vorliegenden Fällen gewählten abdominalen Zugang eine vollständige und gleichbleibende Relaxation erforderlich. Dementsprechend liegt der Diallyl-nor-toxiferin-Verbrauch dieser Operationsgruppe in allen Altersstufen höher als in den anderen Operationsgruppen, abgesehen von der Gruppe der Nabelschnurbrüche und Bauchspalten.

Außer bei dem Kind mit der Aplasie der rechten Lunge und des rechten Zwerchfells, bei dem prae- und postoperativ erhebliche Schwierigkeiten aufgetreten waren, verlief die intra- und postnarkotische Phase bei allen übrigen Kindern völlig komplikationslos. Diese verbleibenden 20 Kinder konnten alle innerhalb der ersten 15 Minuten nach Operationsende bei guter Atmungs- und Kreislauffunktion extubiert werden. Nur in einem Fall trat kurzfristig noch eine leichte, wohl schmerzbedingte, Atmungseinschränkung auf, die jedoch nicht intensiver behandelt zu werden brauchte und sich schnell behob. Der postoperative Zustand dieser 20 Kinder war gut. Durch die Narkosemethode bedingte postoperative Lungenkomplikationen traten nicht auf.

4. Morbus Hirschsprung und abdominosakrale Durchzugs- plastik bei Analatresie

Zahl der Fälle: 19

Diagnosen: 15 Fälle mit Morbus Hirschsprung
4 Fälle mit Analatresie

Altersverteilung:

Neugeborene:	3	Fälle
Kinder im 1. Vierteljahr:	1	Fall
Kinder im 2. Vierteljahr:	3	Fälle
Kinder im 2. Halbjahr:	12	Fälle

Gewicht:

Niedrigstes Gewicht:	1,90	kg
Höchstes Gewicht:	9,60	kg
Mittleres Gewicht:		
Neugeborene:	2,67	kg
Kinder im 1. Vierteljahr:	4,60	kg
Kinder im 2. Vierteljahr:	5,60	kg
Kinder im 2. Halbjahr:	7,08	kg

Allgemeinzustand vor der Narkose:

AZ 1	=	9	Fälle
AZ 2	=	7	Fälle
AZ 3	=	3	Fälle
AZ 5	=	0	Fälle

Intubationsmodus:

3 Kinder wurden vor Narkosebeginn intubiert
16 Kinder wurden in Narkose ohne Relaxation intubiert

Relaxationsdauer:

Kürzeste Relaxationsdauer:	1	Stunde	45	Minuten
Längste Relaxationsdauer:	3	Stunden	55	Minuten
Mittlere Relaxationsdauer:	2	Stunden	47	Minuten

Extubationszeit: (Angabe in Minuten nach Operationsende)

0 - 5 Minuten:	17	Fälle
5 - 10 Minuten:	0	Fälle
10 - 15 Minuten:	2	Fälle
länger als 15 Minuten:	0	Fälle

Diallyl-nor-toxiferin-Dosen:

Niedrigste Initialdosis:	87	$\mu\text{g/kg}$
Höchste Initialdosis:	229	$\mu\text{g/kg}$
Mittlere Initialdosis:	137	$\mu\text{g/kg}$
Niedrigste Repetitionsdosis:	44	$\mu\text{g/kg}$
Höchste Repetitionsdosis:	192	$\mu\text{g/kg}$
Mittlere Repetitionsdosis:	100	$\mu\text{g/kg}$

Mittlerer Verbrauch pro Minute:

Neugeborene:	2,1	$\mu\text{g/kg/Min}$
Kinder im 1. Vierteljahr:	3,7	$\mu\text{g/kg/Min}$
Kinder im 2. Vierteljahr:	3,9	$\mu\text{g/kg/Min}$
Kinder im 2. Halbjahr:	3,1	$\mu\text{g/kg/Min}$

Nachinjektionsabstände:

Kürzestes Applikationsintervall:	5	Minuten
Längstes Applikationsintervall:	110	Minuten
Mittleres Applikationsintervall:	28	Minuten

Die Operation des Morbus Hirschsprung mit Resektion der betroffenen Darmabschnitte und Anastomose und die abdomino-sakrale Durchzugsplastik bei der Analtresie stellen Beispiele mittellang- bis langdauernder abdominaler Operationen bei Kindern im überwiegend guten Allgemeinzustand dar. In keinem der Fälle traten intraoperative Komplikationen auf. Der Zustand der Kinder während und nach der Narkose war durchweg gut. Die in früheren Fällen bei Kindern mit langdauernden Operationen in Halothannarkose ohne Dauerrelaxation beobachtete Verschlechterung des Zustandes nach einer Narkosedauer von mehreren Stunden trat hierbei nicht mehr auf. Die Halothan-Konzentration betrug in den

meisten der vorliegenden Fälle 0,4 Vol.-Prozent, gelegentlich auch 0,3 Vol.-Prozent. Der durchschnittliche Diallylnor-toxiferin-Verbrauch in $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht/Minute weist etwas niedrigere Werte auf, als bei den Laparotomien kürzerer Dauer, was wohl zumindest teilweise als Ausdruck des bei Narkosen längerer Dauer stärker in Erscheinung tretenden Kumulationseffektes gedeutet werden kann. Dieser Effekt ist jedoch geringfügig und wirkte sich in keinem Fall störend aus. Kein Kind wies am Ende der Narkose eine größere als die erwünschte Relaxationsstärke auf. Die Umkehr des restlichen myoneuralen Blocks verlief völlig störungsfrei. Alle Kinder konnten bis spätestens 15 Minuten nach Operationsende extubiert werden. Auch in dieser Operationsgruppe waren in der postoperativen Phase keinerlei Auswirkungen des Muskelrelaxans auf die Darmmotorik oder die Funktion anderer Organe feststellbar.

5. komplette und inkomplette Gallenwegsverschlüsse

Zahl der Fälle:

8

Diagnosen:

5 Fälle mit Gallengangsatresie
1 Fall mit Gallengangshypoplasie
1 Fall mit Gallengangsstenose
1 Fall mit Gallethrombus

Altersverteilung:

Neugeborene:	0	Fälle
Kinder im 1. Vierteljahr:	7	Fälle
Kinder im 2. Vierteljahr:	0	Fälle
Kinder im 2. Halbjahr:	1	Fall

Gewicht:

Niedrigstes Gewicht:	2,40	kg
Höchstes Gewicht:	6,70	kg
Mittleres Gewicht:	3,71	kg

Allgemeinzustand vor der Narkose:

AZ 1	=	0	Fälle
AZ 2	=	0	Fälle
AZ 3	=	8	Fälle
AZ 5	=	0	Fälle

Intubationsmodus:

7 Kinder wurden in Narkose ohne Relaxation intubiert
1 Kind wurde unter Relaxation mit Diallyl-nor-toxiferin
intubiert

Relaxationsdauer:

Kürzeste Relaxationsdauer:	1	Stunde	45	Minuten
Längste Relaxationsdauer:	3	Stunden	25	Minuten
Mittlere Relaxationsdauer:	2	Stunden	26	Minuten

Extubationszeit: (Angabe in Minuten nach Operationsende)

0 - 5 Minuten:	4	Fälle
5 - 10 Minuten:	0	Fälle
10 - 15 Minuten:	1	Fall
15 - 20 Minuten:	2	Fälle
20 - 25 Minuten:	0	Fälle
25 - 30 Minuten:	0	Fälle
30 - 60 Minuten:	0	Fälle
länger als 60 Minuten:	1	Fall

Diallyl-nor-toxiferin-Dosen:

Niedrigste Initialdosis:	86	µg/kg
Höchste Initialdosis:	167	µg/kg
Mittlere Initialdosis:	118	µg/kg
Niedrigste Repetitionsdosis:	28	µg/kg
Höchste Repetitionsdosis:	149	µg/kg
Mittlere Repetitionsdosis:	89	µg/kg
Mittlerer Verbrauch pro Minute:	3,8	µg/kg/Min

Nachinjektionsabstände:

Kürzestes Applikationsintervall:	5	Minuten
Längstes Applikationsintervall:	75	Minuten
Mittleres Applikationsintervall:	23	Minuten

Bei Kindern mit kompletten und partiellen Gallenwegsverschlüssen sollte jegliche Belastung der ohnehin geschädigten Lebern durch Narkotika so gering wie möglich gehalten werden, selbst unter der Voraussetzung, daß die verwendeten Inhalationsnarkotika keine eindeutig hepatotoxische Wirkung aufweisen. Die Kinder der vorliegenden Gruppe sind durchweg als schwer krank anzusehen und schon infolge ihres reduzierten Allgemeinzustandes einer stärkeren und langdauernden Narkosebelastung nicht mehr voll gewachsen. Die Dauerrelaxation mit Verabfolgung minimaler Narkotikamengen bietet die Möglichkeit größter Schonung bei optimalen Operationsbedingungen für die Kinder dieser

Operationsgruppe. Natürlich muß vorausgesetzt werden, daß die Relaxantien nicht ihrerseits die Leber belasten. Diese Bedingung dürfte durch das Diallyl-nor-toxiferin erfüllt sein, da bisher eine Metabolisierung dieser Substanz nicht nachgewiesen wurde und die Ausscheidung mit größter Wahrscheinlichkeit unverändert und vollständig hauptsächlich über die Nieren und zu einem kleinen Teil über die Gallenwege erfolgt, vorausgesetzt, daß diese Ausscheidungswege funktionsfähig sind.

Bei den ausgewerteten Fällen wurde die Halothan-Konzentration unter Dauerrelaxation mit Diallyl-nor-toxiferin in dem Bereich zwischen 0 und 0,4 Vol.-Prozent gehalten. 7 der 8 Fälle konnten innerhalb der ersten 20 Minuten nach Operationsende extubiert werden. Bei dem 8. Kind konnte während der Operation keine Wärmematte benutzt werden, so daß es erheblich auskühlte und deshalb nach Operationsende noch vorsichtshalber für 2 Stunden intubiert gelassen wurde. Der postoperative Zustand der Kinder war sonst durchweg gut bis befriedigend. Eine akute Verstärkung des Ikterus in der postoperativen Phase trat nicht auf. Es wurden keine Anzeichen für eine Veränderung der Eiweißbindungskapazität gegenüber Bilirubin und damit der Gefahr des Auftretens eines Kernikterus in der Folge der durchgeführten Narkosemethode festgestellt. Desweiteren traten auch keine Nebenwirkungen anderer Art des Relaxans auf.

6. Operationen im Kopf- und Halsbereich

a. Hydrocephalusdrainagen

Zahl der Fälle: 34

Altersverteilung:

Neugeborene:	0	Fälle
Kinder im 1. Vierteljahr:	17	Fälle
Kinder im 2. Vierteljahr:	10	Fälle
Kinder im 2. Halbjahr:	7	Fälle

Gewicht:

Niedrigstes Gewicht:	2,40	kg
Höchstes Gewicht:	9,20	kg
Mittleres Gewicht:		
Kinder im 1. Vierteljahr:	3,89	kg
Kinder im 2. Vierteljahr:	6,00	kg
Kinder im 2. Halbjahr:	7,52	kg

Allgemeinzustand vor der Narkose:

AZ 1	=	1	Fall
AZ 2	=	16	Fälle
AZ 3	=	17	Fälle
AZ 5	=	0	Fälle

Intubationsmodus:

33 Kinder wurden in Narkose ohne Relaxation intubiert
1 Kind wurde unter Relaxation mit Succinyl-bis-cholin
(intramuskulär) intubiert

Relaxationsdauer:

Kürzeste Relaxationsdauer:		45	Minuten
Längste Relaxationsdauer:	2	Stunden	20 Minuten
Mittlere Relaxationsdauer:	1	Stunde	36 Minuten

Extubationszeit: (Angabe in Minuten nach Operationsende)

0 - 5 Minuten:	28	Fälle
5 - 10 Minuten:	6	Fälle
länger als 10 Minuten:	0	Fälle

Diallyl-nor-toxiferin-Dosen:

Niedrigste Initialdosis:	51	µg/kg
Höchste Initialdosis:	164	µg/kg
Mittlere Initialdosis:	117	µg/kg
Niedrigste Repetitionsdosis:	35	µg/kg
Höchste Repetitionsdosis:	164	µg/kg
Mittlere Repetitionsdosis:	86	µg/kg

Mittlerer Verbrauch pro Minute:

Kinder im 1. Vierteljahr:	2,8	µg/kg/Min
Kinder im 2. Vierteljahr:	3,1	µg/kg/Min
Kinder im 2. Halbjahr:	3,0	µg/kg/Min

Nachinjektionsabstände:

Kürzestes Applikationsintervall:	5	Minuten
Längstes Applikationsintervall:	55	Minuten
Mittleres Applikationsintervall:	26	Minuten

b. Lippenspalten-Plastiken

Zahl der Fälle: 11

Altersverteilung:

Kinder im 2. Vierteljahr:	4	Fälle
Kinder im 2. Halbjahr:	7	Fälle

Gewicht:

Niedrigstes Gewicht:	5,65	kg
Höchstes Gewicht:	8,70	kg
Mittleres Gewicht:	7,54	kg

Allgemeinzustand vor der Narkose:

AZ 1 = 11 Fälle

Intubationsmodus:

- 10 Kinder wurden in Narkose ohne Relaxation intubiert
- 1 Kind wurde unter Relaxation mit Diallyl-nor-toxiferin intubiert

Relaxationsdauer:

Kürzeste Relaxationsdauer:		45 Minuten
Längste Relaxationsdauer:	2 Stunden	0 Minuten
Mittlere Relaxationsdauer:	1 Stunde	25 Minuten

Extubationszeit: (Angabe in Minuten nach Operationsende)

o - 5 Minuten:	11	Fälle
länger als 5 Minuten:	0	Fälle

Diallyl-nor-toxiferin-Dosen:

Niedrigste Initialdosis:	113	µg/kg
Höchste Initialdosis:	179	µg/kg
Mittlere Initialdosis:	139	µg/kg
Niedrigste Repetitionsdosis:	38	µg/kg
Höchste Repetitionsdosis:	179	µg/kg
Mittlere Repetitionsdosis:	100	µg/kg
Mittlerer Verbrauch pro Minute:	3,5	µg/kg/Min

Nachinjektionsabstände:

Kürzestes Applikationsintervall:	5	Minuten
Längstes Applikationsintervall:	45	Minuten
Mittleres Applikationsintervall:	28	Minuten

Bei der Dauerrelaxation zu Eingriffen im Kopf- und Halsbereich, für die hier die Hydrocephalus-Drainagen und Lippenspalten-Plastiken als Beispiele gewählt wurden, spielt die Muskelentspannung eine weniger wichtige Rolle gegenüber der Möglichkeit, flache Narkosen durchzuführen. Hierbei gewinnt aber ein weiterer Gesichtspunkt größere Bedeutung:

Die Dauerrelaxation ermöglicht die Durchführung kontrollierter maschineller Beatmung und damit die Benutzung einfacher und technisch kaum anfälliger Systeme im kindnahen Bereich in unmittelbarer Nähe des Operationsgebietes unter der sterilen Abdeckung, der dem Anaesthesisten während der Operation nur schwer zugänglich ist, während die Ventil- und

Steuermechanismen sich in dem gut zugänglichen, patientenfernen Bereich am Anaesthesieplatz befinden. Damit ist eine einwandfreie Steuerung und Kontrolle der Beatmung des Kindes ermöglicht. Diese Methode weist einen wesentlichen Vorteil gegenüber den Verhältnissen bei Spontanatmung auf, bei denen technisch anfälligere und kontrollbedürftige Systeme in dem schlecht kontrollierbaren Bereich in der Nähe des Kindes erforderlich sind und ein eventuell notwendiger Übergang zu kontrollierter Beatmung u.U. schwierig wird.

Auch in diesen beiden Operationsgruppen wurden bei der Anwendung von Diallyl-nor-toxiferin weder intra- noch postoperativ irgendwelche Nachteile gesehen. Die Hydrocephalus-Fälle vertrugen unter der flachen Narkose dieser Methode Liquorverluste deutlich besser, als unter höheren Halothan-Konzentrationen ohne Dauerrelaxation und bei erhaltener Spontanatmung. Auch der postoperative Zustand war wesentlich besser.

Bei den Lippenpalten-Plastiken verursachte die flache Narkose ebensowenig wie bei allen anderen Operationen eine Verstärkung der Blutungsbereitschaft. Postoperativ war in diesen Fällen vielfach eine rasche intramuskuläre Applikation von Pethidin in einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht erforderlich.

7. Urologische Operationen

Zahl der Fälle: 19

Altersverteilung:

Neugeborene:	2	Fälle
Kinder im 1. Vierteljahr:	3	Fälle
Kinder im 2. Vierteljahr:	2	Fälle
Kinder im 2. Halbjahr:	12	Fälle

Gewicht:

Niedrigstes Gewicht:	2,70	kg
Höchstes Gewicht:	11,00	kg
Mittleres Gewicht:		
Neugeborene:	3,08	kg
Kinder im 1. Vierteljahr:	4,70	kg
Kinder im 2. Vierteljahr:	5,64	kg
Kinder im 2. Halbjahr:	8,23	kg

Allgemeinzustand vor der Narkose:

AZ 1	=	0	Fälle
AZ 2	=	10	Fälle
AZ 3	=	8	Fälle
AZ 5	=	1	Fall

Intubationsmodus:

2 Kinder wurden vor Narkosebeginn intubiert
14 Kinder wurden in Narkose ohne Relaxation intubiert
3 Kinder wurden unter Relaxation mit Diallyl-nor-
toxisferin intubiert

Relaxationsdauer:

Kürzeste Relaxationsdauer:	45	Minuten
Längste Relaxationsdauer:	3	Stunden 25 Minuten
Mittlere Relaxationsdauer:	2	Stunden 20 Minuten

Extubationszeiten: (Angabe in Minuten nach Operationsende)

0 - 5 Minuten:	16	Fälle
5 - 10 Minuten:	3	Fälle
länger als 10 Minuten:	0	Fälle

Diallyl-nor-toxiferin-Dosen:

Niedrigste Initialdosis:	66	µg/kg
Höchste Initialdosis:	194	µg/kg
Mittlere Initialdosis:	120	µg/kg
Niedrigste Repetitionsdosis:	45	µg/kg
Höchste Repetitionsdosis:	189	µg/kg
Mittlere Repetitionsdosis:	94	µg/kg

Mittlerer Verbrauch pro Minute:

Neugeborene:	2,0	µg/kg/Min
Kinder im 1. Vierteljahr:	4,6	µg/kg/Min
Kinder im 2. Vierteljahr:	3,3	µg/kg/Min
Kinder im 2. Halbjahr:	3,7	µg/kg/Min

Nachinjektionsabstände:

Kürzestes Applikationsintervall:	5	Minuten
Längstes Applikationsintervall:	140	Minuten
Mittleres Applikationsintervall:	25	Minuten

Bei den 19 Fällen mit urologischen Operationen handelte es sich um Zystennieren, Pyonephrosen, Ureterabgangs-, Ureterostium- und Urethrastenosen sowie Doppelnieren mit Hydronephrosen, Nierenbeckensteine und einen Wilmstumor. Trotz teilweise bestehender Nierenfunktionsstörungen trat in dieser Operationsgruppe keine klar erkennbare Verminderung des Diallyl-nor-toxiferin-Verbrauchs auf. Allerdings befanden sich auch keine Fälle mit Anurie oder hochgradiger Oligurie in diesem Patientenkollektiv. Von nicht in dieser Auswertung enthaltenen Kindern ist jedoch bekannt, daß bei schweren Ausscheidungsstörungen eine Verlängerung der Relaxationswirkung auftreten kann. Die Anwendung eines depolarisationshemmenden, gut verträglichen Muskelrelaxans ist zum Zwecke der Senkung der Narkosebelastung bei den in ihrem Allgemeinzustand oft reduzierten Kindern dieser Operationsgruppe indiziert. Die Dosierung sollte vorsichtig erfolgen. Die Höhe der Repetitionsdosen sollte nach der Wirkungsstärke

und -dauer der vorher applizierten Dosen festgelegt werden. Postoperativ muß eine kontinuierliche Überwachung bei den Fällen dieser Operationsgruppe wie auch nach allen anderen Operationen ebenso durchführbar sein, wie erforderlichenfalls die Beatmung mit einem Respirator. Die Decurarisierung wurde in allen ausgewerteten Fällen erst nach Wiedereinsetzen erster Atem- bzw. Spontanbewegungen durchgeführt. Ein das Narkoseende überdauernder Relaxationsüberhang stärkeren Ausmaßes als bei anderen Operationsgruppen trat nicht auf. Alle Kinder konnten innerhalb der ersten 10 Minuten nach Operationsende bei guter Spontanatmung extubiert werden. Ein Recurarisierungseffekt wurde in keinem dieser Fälle beobachtet.

VI. D i s k u s s i o n

Die Anwendung von Diallyl-nor-toxiferin zur intraoperativen Dauerrelaxation in Verbindung mit einer Halothan/Stickoxydul/Sauerstoff-Narkose und Normo- bis leichter Hyperventilation bei den Kindern unter 1 Jahr einschließlich der Neu- und Frühgeborenen ging auf die Überlegung zurück, welche Narkosemethode für größere Eingriffe bei Kindern dieser Altersgruppe die geeignetste sei.

Die Methode mußte gute Operationsbedingungen gewährleisten und das größtmögliche Maß an Sicherheit bieten:

bei Kindern in jedem Alter, auch im Neu- und Frühgeborenenbereich,

bei Kindern in jedem Allgemeinzustand,

für alle Arten größerer operativer Eingriffe,

für jede beliebig lange Dauer dieser Eingriffe.

Die Auswahl wurde unter folgenden Methoden getroffen:

1. Inhalationsnarkose (Halothan/Stickoxydul/Sauerstoff) ohne Anwendung von Muskelrelaxantien
2. Neuroleptanalgesie
3. Inhalationsnarkose mit Anwendung von Succinyl-bis-cholin
4. Inhalationsnarkose mit Anwendung von d-Tubocurarin
5. Inhalationsnarkose mit Anwendung von Diallyl-nor-toxiferin
 - a. Hyperventilation mit Stickoxydul/Sauerstoff
 - b. Normo- bis leichte Hyperventilation mit Halothan/Stickoxydul/Sauerstoff

1. Inhalationsnarkose (Halothan/Stickoxydul/Sauerstoff)
ohne Anwendung von Muskelrelaxantien

Bei dieser zwar praktikablen, aber nicht ungefährlichen Methode muß die Muskelentspannung durch eine genügend tiefe Narkose herbeigeführt werden. Die Gewährleistung

einer exakten Lungenventilation ist problematisch. In dem Bestreben, eine gute Muskelentspannung zu erreichen, kann es geschehen, daß die Narkose zu tief gerät. Bei Kindern im reduzierten Allgemeinzustand oder bei Verschlechterung des Zustandes während der Operation ist die Durchführung einer beliebig flachen Narkose ohne Beeinträchtigung des Operationsverlaufs nicht möglich. Durch langdauernde tiefe Narkosen kann das Allgemeinbefinden der Kinder erheblich gestört werden. Die postoperative Erholung wird verzögert und erschwert. Diese Methode stellt nicht die für ein kinderchirurgisches Operationsgut geeignete Routinemethode dar.

2. Neuroleptanalgesie

Von der Anwendung der bei Erwachsenen sehr wertvollen Neuroleptanalgesie wurde Abstand genommen, weil sie infolge der zu injizierenden Medikamente weniger gut steuerbar ist, als die Inhalationsnarkose unter Dauerrelaxation. Die exakte Narkosesteuerung mit rasch eintretendem Effekt ist aber gerade bei den jungen Kindern wesentliche Voraussetzung für eine optimale Narkose.

3. Inhalationsnarkose (Halothan/Stickoxydul/Sauerstoff) mit Anwendung von Succinyl-bis-cholin

Eine intermittierende Verabreichung von Succinyl-bis-cholin, dem Hauptvertreter der depolarisierenden Muskelrelaxantien, führt infolge der kurzen Wirkungsdauer der Substanz zu wechselnden Relaxationsgraden. In den Relaxationspausen muß die Muskelentspannung, wie bei der ersten Methode, durch eine genügend tiefe Narkose aufrechterhalten werden. Reduzierung der Narkosegaskonzentrationen und gleichmäßigere Relaxationsgrade sind nur bei Verabfolgung hinreichend vieler Succinyl-bis-cholin-Einzeldosen oder bei Anwendung des Relaxans in Form einer Infusion zu er-

reichen. In beiden Fällen wird im Verlauf einer längeren Narkose zuviel Succinyl-bis-cholin verabfolgt mit der sich daraus ergebenden Gefahr des Auftretens eines Dual-Blocks. Außerdem werden im letzteren Fall u.U. zu große Flüssigkeitsmengen verabfolgt. Sollten auch bei den kleinen Kindern Muskelschmerzen durch das Succinyl-bis-cholin hervorgerufen werden, muß mit der Gefahr der schmerzhaften Atmungseinschränkung und ihren Folgen gerechnet werden. Die kardialen Nebenwirkungen der Substanz, die häufig als Bradycardie, gelegentlich auch einmal als Bradyarrhythmie oder kurzfristige Asystolie beobachtet werden, stellen zusätzliche Risikofaktoren dar. Weiterhin kann das Relaxans durch seine kaliumfreisetzende Wirkung bei der Häufigkeit der Hyperkaliämie im frühen Lebensalter zu lebensbedrohenden Komplikationen führen. Eine Verlängerung der Wirkungs-dauer kommt in Einzelfällen vor, u.z. im wesentlichen bei atypischer Pseudocholinesterase oder herabgesetzter Pseudocholinesteraseaktivität. Ein zuverlässig wirkendes Antidot zur Routineanwendung bei derartigen Fällen ist bislang nicht vorhanden. Aus dem Hauptvorteil des Succinyl-bis-cholins, seiner im Normalfall kurzen Wirkungs-dauer, leitet sich sein Anwendungsgebiet ab, das außerhalb des Indikationsbereiches von Diallyl-nor-toxiferin liegt.

4. Inhalationsnarkose mit Anwendung von d-Tubocurarin

Mit dieser Methode gelingt es, die Vorteile der Dauerrelaxation durch ein depolarisationshemmendes Muskelrelaxans auszunutzen. d-Tubocurarin weist jedoch eine etwas längere Wirkungs-dauer, eine stärkere Histaminfreisetzung und Blockierung vegetativer Ganglien auf, als Diallyl-nor-toxiferin. Deshalb wurde letzterer Substanz der Vorzug in der Anwendung gegeben.

5. Inhalationsnarkose mit Anwendung von Diallyl-nor-toxiferin

Diese Methode weist alle Vorteile der Dauerrelaxation auf:

Gute Steuerbarkeit der Narkose, auch in den flachen Bereichen.

Gewährleistung von Narkose- und Operationsfähigkeit bei Kindern im schlechten Allgemeinzustand.

Geringe Narkosebelastung der Kinder bei langdauernden Eingriffen.

Ausweichmöglichkeit auf beliebig flache Narkosebereiche oder Beendigung der Verabfolgung von Narkotika bei Verschlechterung des Zustandes während der Narkose ohne zwangsläufige Beeinträchtigung des Fortgangs der Operation.

Gute postoperative Erholung mit rascher Wiederherstellung der Schutzreflexe.

Weiterhin kommen die Vorzüge des Muskelrelaxans zur Geltung:

Schneller Wirkungseintritt,

intensive Relaxationswirkung,

mittellange Wirkungsdauer,

praktisch bedeutungslose Histaminfreisetzung und blockierende Wirkung auf die vegetativen Ganglien,

gute Verträglichkeit,

keine Nebenwirkungen,

keine Nachteile durch den leichten Kumulationseffekt,

wahrscheinlich keine Metabolisierung,

schnelle und vollständige Antagonisierbarkeit.

a. hyperventilation mit Stickoxydul/Sauerstoff

Wie aus den Untersuchungen von TSCHIRREN und Mitarbeitern sowie BUSH hervorgeht, ist Diallyl-nor-toxiferin zur Anwendung bei Kindern, auch in den frühen Altersbereichen, in Verbindung mit einer Hyperventilation mit Stickoxydul/Sauerstoff gut geeignet. (8, 9, 10, 51, 52)

Die durch die Hyperventilation erzeugte Hypokapnie verstärkt in diesem Fall die Wirkung des Stickoxyduls und ermöglicht die Durchführung von Narkosen unter Anwendung dieses gut verträglichen und nebenwirkungsfreien Inhalationsnarkotikums in Verbindung mit Sauerstoff, ohne daß die Notwendigkeit besteht, zusätzlich Halothan oder andere Narkotika zu verabfolgen.

Nach KEUSKAMP kann eine Hypokapnie in Kombination mit weiteren Faktoren zu einer gefährlichen cerebralen Hypoxie führen. Dabei kann am venösen Ende der Kapillaren des Gehirns durch erschwerte Dissoziation des Oxyhämoglobins in Sauerstoff und Hämoglobin eine Sauerstoffmangelversorgung des Gewebes auftreten. Als relative Kontraindikationen einer exzessiven Hyperventilation werden angegeben:

1. Hohes Alter, Sklerose oder Erkrankung der Gehirngefäße
2. Anämie oder Hypoxämie
3. Hypothermie und Kohlenmonoxydvergiftung
4. Gehirnödem, verursacht durch Trauma oder Hypoxie

(25)

Die durch die Hyperventilation verursachte respiratorische Alkalose darf deshalb keine extremen Ausmaße erreichen und bedarf einer exakten Kontrolle.

TSCHIRREN und Mitarbeiter geben als Kontrollgrößen den pH- und $p\text{CO}_2$ -Wert des Blutes an. Als Grenzwerte für die bei ihrem Patientengut mit Stickoxydul und Sauerstoff im Verhältnis 6:2 durchgeführte Hyperventilation werden ein pH-Wert von mindestens 7,45 und ein $p\text{CO}_2$ -Wert genannt, der 25 mm Hg nicht unterschreitet. (52)

b. Normo- bis leichte Hyperventilation mit Halothan/Stickoxydul/Sauerstoff

Die Methode der gezielten Hyperventilation kam bei dem eigenen Krankengut nicht zur Anwendung. Die Gründe dafür waren folgende:

Der mögliche mechanische Effekt der Blutdrucksenkung durch die Hyperventilation muß bei dem hohen Anteil an schwerkranken Kindern als gravierender Nachteil angesehen werden. .

Ein großer Teil der Kinder wies hochgradige, teilweise sogar extreme Störungen der Funktionen auf. Es ist nicht auszuschließen, daß in diesen Fällen eine Hypokapnie zu einer Mangelversorgung des cerebralen Gewebes mit Sauerstoff führen konnte.

Der Verzicht auf eine stärkere Hyperventilation und der Wunsch, die Sauerstoffkonzentration im Bedarfsfall beliebig erhöhen zu können - wobei dann natürlich die Stickoxydulkonzentration gesenkt werden muß - , erforderten die zusätzliche Verabfolgung von Halothan in niedriger Konzentration in der Mehrzahl der Fälle.

Die Beatmung wurde so durchgeführt, daß möglichst eine Normo- oder nur leichte Hyperventilation erfolgte und stärkere Hyperventilationsgrade vermieden wurden. pCO_2 -Messungen im Kapillarblut an einem anderen Patientenkollektiv ergaben für die stets durchgeführte Routine-Beatmungsmethode Werte überwiegend in dem Bereich zwischen 29 und 34 mm Hg mit den Grenzwerten 26 und 38,5 mm Hg. Als Normbereich für diese Altersgruppe wurden pCO_2 -Werte von etwa 35 ± 5 mm Hg angesehen.

Abschließend ist festzustellen, daß die Methode der Dauerrelaxation mit Diallyl-nor-toxiferin in Verbindung mit einer dem jeweiligen Fall angemessenen flachen Halothan/Stickoxydul/Sauerstoff-Narkose und Normo- bis leichter Hyperventilation eine Narkosemethode für Kinder darstellt, die den anfangs gestellten Forderungen voll entspricht. Die Vorteile der Methode - gute Steuerbarkeit, Angleichmöglichkeit an die Besonderheiten des Falles und der Operation, größtmögliche Sicherheit für das Kind, optimale Operationsbedingungen in jeder Situation - werden dabei

durch ein Muskelrelaxans erschlossen, daß durch eine sehr gute Eignung für die Anwendung bei Kindern gekennzeichnet ist und aus diesem Grunde in der angegebenen Methodik eine zentrale Stellung einnimmt.

VII. Z_u_s_a_m_m_e_n_f_a_s_s_u_n_g

Es wird über die Erfahrungen bei der intraoperativen Dauerrelaxation mit Diallyl-nor-toxiferin an 250 Kindern unter 1 Jahr berichtet, unter denen sich 79 Neugeborene befanden. Der praenarkotische Allgemeinzustand der Kinder variierte von sehr gut bis sehr schlecht. Die Operationszeiten lagen zwischen 25 Minuten und 5 Stunden 55 Minuten. Es wurden 165 Laparotomien, 21 Thorakotomien, 2 kombinierte Thorako- und Laparotomien, 61 periphere Eingriffe und 1 kombinierter abdominaler und peripherer Eingriff durchgeführt. Bei den 250 Fällen handelte es sich um ein fortlaufend angefallenes, inhomogenes, nicht ausgewähltes, kinderchirurgisches Patientengut.

Die Narkosemethode war eine flache Halothan/Stickoxydul/Sauerstoff-Narkose unter Dauerrelaxation mit Diallyl-nor-toxiferin und maschineller Positiv-negativ-Druck-Beatmung. Die Neugeborenen wurden im Wachzustand vor Narkosebeginn, die Mehrzahl der übrigen Kinder nach Einleitung mit Inhalation in tiefer Narkose intubiert.

Die Diallyl-nor-toxiferin-Initialdosen lagen je nach dem Allgemeinzustand der Kinder zwischen 44 und 313 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht. Die Repetitionsdosen bewegten sich in der Größenordnung zwischen 22 und 227 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht. Die bevorzugte Höhe der Initialdosen lag in dem Bereich zwischen 100 und 110 $\mu\text{g/kg}$ und die der Repetitionsdosen zwischen 80 und 110 $\mu\text{g/kg}$.

Als Initialdosis werden 100 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht empfohlen. Bei Kindern im schlechten Allgemeinzustand ist eine Senkung dieser Dosis auf die Hälfte oder ein Viertel ratsam. Die Höhe der Repetitionsdosen sollte allmählich verringert werden, so daß am Ende der Operation nur noch die mindest erforderliche Relaxationsstärke besteht.

Die Verwendbarkeit des Relaxans zur endotrachealen Intubation wurde bestätigt. Zur Erreichung idealer Intubations-

bedingungen sind höhere Dosen als die vorgeschlagenen Initialdosen zu empfehlen.

Die mittlere Wirkungsdauer betrug etwa 30 Minuten. Sie war nach den Anfangsdosen kürzer und nahm mit steigender Zahl der Nachinjektionsdosen zu. Ein leichter Kumulationseffekt war deutlich erkennbar. Wirkungsstärke und -dauer wurden durch eine Reihe zusätzlicher Faktoren beeinflusst, wie u.a. Alter der Kinder, Narkosetiefe, Allgemeinzustand, Körpertemperatur, Schmerzhaftigkeit der Operationsphasen usw.

Die Decurarisierung am Ende der Narkosen wurde fast regelmäßig durchgeführt und erfolgte mit durchschnittlich 23 bis 56 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht Neostigmin unter gleichzeitiger Verabfolgung von Atropin in Höhe der halben Neostigmin-dosierung. Recurarisierungseffekte traten nicht auf. Neben- oder Nachwirkungen, die auf das Relaxans bezogen werden konnten, wurden nicht beobachtet. Es ergab sich kein Anhalt für eine Histaminfreisetzung. Die Verträglichkeit der Substanz war auch bei Kindern mit extrem schlechtem Allgemeinzustand gut. Selbst in Fällen mit Hyperkaliämie wurde das Relaxans erstaunlich gut vertragen.

Indikationen zur Anwendung des Präparates stellen alle Operationen von mehr als etwa 30 Minuten Dauer dar, sowie alle Eingriffe bei Kindern im extrem schlechten Allgemeinzustand oder mit extremen intraabdominalen Druckverhältnissen auch bei kurzer Operationsdauer.

Als Kontraindikationen werden die Myasthenie und weitgehend auch die Anurie angesehen.

Durch die Dauerrelaxation wurde die Durchführung langdauernder Eingriffe auch bei sehr jungen Patienten und Kindern im schlechten Allgemeinzustand in beliebig flacher Narkose unter Gewährleistung optimaler Operationsbedingungen und eines hohen Maßes an Sicherheit für die Patienten ermöglicht.

Wegen der ausgezeichneten Verträglichkeit und der guten Charakteristik der Substanz und ihrer Wirkungen, die nahe an die Forderungen heranreicht, die an ein ideales Muskel-relaxans gestellt werden müssen, kann dieses Präparat als wertvolles Adjuvans in der Narkosemethodik bei Kindern aller Altersgruppen und in jedem Allgemeinzustand angesehen werden.

VIII. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. AHNEFELD, F.W. Die Stellung des Diallyl-nor-
HALMAGYI, M.: Toxiferin in der Gruppe der Re-
laxantien
Anaesthesist 15 (1966), 83
2. AHNEFELD, F.W. Experimentelle und klinische
FREY, R. Untersuchungen über Alloferin,
HALMAGYI, M.: ein Relaxans vom depolarisations-
hemmenden Typ
Anaesthesist 15 (1966), 201
3. AHNEFELD, F.W.: Untersuchungen zur klinischen An-
wendung des Diallyl-nor-toxiferin
(Alloferin)
Bull.schweiz.Akad.med.Wiss.
23 (1967), 32
4. BIGLAND, B. The Effect of Lowered Muscle
GOETZEE, B. Temperature on the Action of
MACLAGAN, J. Neuromuscular Blocking Drugs
ZAIMIS, E.: J.Physiol. 141 (1958), 425
5. BOURILLET, F. Pharmacologie des substances
CHEYMOL, J.: curarisantes
Bull.schweiz.Akad.med.Wiss.
22 (1966), 163
6. BUSH, G.H. The Use of d-Tubocurarine in
STEAD, A.L.: Neonatal Anaesthesia
Brit.J.Anaesth. 34 (1962), 721
7. BUSH, G.H.: The Use of Muscle Relaxants in
Infants and Children
Brit.J.Anaesth. 35 (1963), 552
8. BUSH, G.H.: Clinical Experiences with Diallyl-
nortoxiferine in Children
Brit.J.Anaesth. 36 (1964), 787

9. BUSH, G.H.: The Clinical Comparison between
Tubocurarine and Diallylnortoxi-
ferine in Children
Brit.J.Anaesth. 37 (1965), 540
10. BUSH, G.H.: Curare and Alloferin in Paediatrics
Bull.schweiz.Akad.med.Wiss.
23 (1967), 80
11. CHURCHILL-DAVIDSON, Neuromuscular Transmission in the
H.C.: Newborn Infant
Anesthesiology 24 (1963), 271
12. CHURCHILL-DAVIDSON, The Response of the Newborn Infant
H.C. to Muscle Relaxants
WISE, R.P.: Canad.Anaesth.Soc.J. 11 (1964), 1
13. COLEMAN, A.J. The Influence of Carbon Dioxide
RIPLEY, S.H. on the Neuromuscular Blocking
SLIOM, C.M. Properties of Tubocurarine Chloride
KNOWLES, S.L.: and Diallyl-nor-Toxiferine Di-
chloride (Alloferin Roche) in Man
Bull.schweiz.Akad.med.Wiss.
23 (1967), 98
14. DROH, R. Untersuchung des Diallyl-nor-Toxi-
HORST, J.: ferin am Herz-Lungen-Präparat
und am spontan schlagenden iso-
lierten Vorhof des Meerschwein-
chens
Anaesthesist 14 (1965), 275
15. DROST, R. Klinische Beobachtungen mit Diallyl-
BÖHMERT, F. nor-Toxiferin
HENSCHEL, W.F.: Anaesthesist 15 (1966), 79
16. FOLDES, F.F.: The Clinical Use of Muscle Re-
laxants
Bull.schweiz.Akad.med.Wiss.
23 (1967), 5

17. FREY, R. Curare in Biologie und Medizin
FISCHER, F.: Bull.schweiz.Akad.med.Wiss.
22 (1966), 399
18. HAID, B. Zur Frage der Kumulierung des
ANDERL, D. Alloferins
HAGLEITNER, E. Anaesthesist 18 (1969), 265
LOIZENBAUER, J.:
19. HECK, W.: Die Kreislaufumstellung des Neu-
geborenen. Aus: Die Übergangs-
störungen des Neugeborenen und
die Bekämpfung der perinatalen
Mortalität. Herausgegeben von
H. EWERBECK und V. FRIEDBERG,
Georg Thieme Verlag Stuttgart
(1965), 32
20. HÖFER, R. Untersuchungen zur Ausscheidung
KRENN, J. von Diallyl-nor-Toxiferin bei
PFEIFFER, G. Nierentransplantation
STEINBEREITHNER, K.: Anaesthesist 18 (1969), 304
21. HÜGIN, W.: Dosierungsrelationen von Relaxan-
tien und Narcotica
Bull.schweiz.Akad.med.Wiss.
23 (1967), 25
22. HÜRLIMANN, A. Zur Pharmakologie von Diallyl-
BÄCHTOLD, H.P.: bis-nor-toxiferin (Alloferin)
Bull.schweiz.Akad.med.Wiss.
22 (1966), 511
23. KARRER, P.: Geschichte der Curareforschung
Bull.schweiz.Akad.med.Wiss.
22 (1966), 391

24. KEITH, J.D. The electrocardiogram in the
ROSE, V. respiratory distress syndrome
BRAUDO, M. and related cardiovascular
ROWE, R.D.: dynamics
J.Pediat. 59 (1961), 167
25. KEUSKAMP, D.H.G.: Hyperventilation und Gehirn-
 hypoxie
 Anaesthesist 14 (1965), 204
26. KÖTTGEN, H.U. Störungen der Reizbildung und
FEYERABEND, H.: Erregungsleitung im Herzen bei
 frühgeborenen Kindern
Mschr.Kinderheilk. 100 (1952), 244
27. KRONSWITZ, H.: Relaxometrie bei der Verwendung
 von Muskelrelaxantien
Bull.schweiz.Akad.med.Wiss.
23 (1967), 69
28. LANGREHR, D. Zur Frage der Wirkung und Notwen-
WASSNER, U.J.: digkeit intraoperativer Ca^{++} -
 Gaben
Acta anaesth. scand. 23 (1966),
571
29. LIM, H.S. The Response of Infants and
DAVENPORT, H.T. Children to Muscle Relaxants
ROBSON, J.G.: Anesthesiology 25 (1964), 161
30. LUTHI, U.: Verteilung und Metabolismus von
 curarisierenden Substanzen
Bull.schweiz.Akad.med.Wiss.
22 (1966), 501
31. MAYRHOFER, C.: Erfahrungen mit Galanthamin
 (Nivalin) als Antagonist der Re-
 laxantien vom Curaretyp
Bull.schweiz.Akad.med.Wiss.
23 (1967), 48

32. MENTZEL, H.: Elektrokardiographische Veränderungen bei der postnatalen Hyperkaliämie des Frühgeborenen
Z.Kinderheilk. 92 (1965), 235
33. NICKEL, E.: Die Ultrastruktur der motorischen Endplatte
Bull.schweiz.Akad.med.Wiss.
22 (1966), 433
34. OPDERBECKE, H.W.: Diallyl-nor-toxiferin (Alloferin^(R))
Z.prakt.Anästh. 1 (1966), 376
35. REES, G.J.: Neonatal Anaesthesia
Brit.med.Bull. 14 (1958), 38
36. REES, G.J.: Paediatric Anaesthesia
Brit.J.Anaesth. 32 (1960), 132
37. REIS JR., A. dos: A dialil-nor-toxiferina como relaxante muscular em anestesia pediátrica
Vortrag: Latin-American Congress of Anesthesiology, Montevideo, Uruguay, 29.9. - 2.10.1964
38. REUTER, H.: Zur Wirkungsweise von Muskelrelaxantien
Z.prakt.Anästh. 1 (1966), 353
39. ROSSI, E.: Herzkrankheiten im Säuglingsalter
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1954)
40. SALANITRE, E.
 RACKOW, H.: Respiratory Complications associated with the Use of Muscle Relaxants in Young Infants
Anesthesiology 22 (1961), 194

41. SCHMID, H.: Chemie des Calebassencurare
Bull.schweiz.Akad.med.Wiss.
22 (1966), 415
42. SEEGER, R. Erfahrungen mit dem neuen synthe-
AHNEFELD, F. tischen Muskelrelaxans Ro 4-3816,
HAUENSCHILD, E.: einem Derivat des Calebassenalka-
loides Toxiferin
Anaesthesist 11 (1962), 37
43. SEEGER, R.: Überadditive Wirkung bei Kombina-
tion von Stoffen der Curaregruppe
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.
u.Pharm. 244 (1963), 493
44. SEEGER, R.: Überadditive Wirkung bei Kombina-
tion verschiedener Curarestoffe
an isolierten Nerv-Muskel-Präpara-
ten in vitro
Naturwissensch. 51 (1964), 363
45. SEEGER, R.: Überadditive Wirkung bei Kombina-
tion von Stoffen der Curaregruppe
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.
u.Pharm. 250 (1965), 42
46. STEAD, A.L.: The Response of the Newborn Infant
to Muscle Relaxants
Brit.J.Anaesth. 27 (1955), 124
47. STEINBEREITHNER, K.: Synergistische Wirkung bestimmter
Antibiotica mit Muskelrelaxantien
vom Curaretyp
Bull.schweiz.Akad.med.Wiss.
23 (1967), 57
48. STOERMER, J.: EKG-Veränderungen im ersten Lebens-
jahr
anästh.prax. 2 (1967), 21

49. STORMEER, J. Pädiatrischer EKG-Atlas
HECK, W.: Georg Thieme Verlag, Stuttgart
2. Auflage (1971), 66
50. THESLEFF, S.: The Physiology of Neuromuscular
Transmission
Bull.schweiz.Akad.med.Wiss.
22 (1966), 443
51. TSCHIRREN, B. Klinische Erfahrungen mit Diallyl-
OBRECHT, R. nor-toxiferin bei der Hyperventi-
ROTH, F.: lationsnarkose mit Lachgas
Schweiz.med.Wschr. 33 (1963), 1072
52. TSCHIRREN, B. Alloferin bei der Hyperventila-
OBRECHT, R. tionsnarkose mit Lachgas
MARTY, H.: Bull.schweiz.Akad.med.Wiss.
22 (1967), 41
53. USHER, R.: The Respiratory Distress Syndrome
of Prematurity
Pediatrics 24 (1959), 562
54. WASER, P.G. Pharmakologie und klinische Anwen-
HARBECK, P.: dung des kurzdauernden Muskelre-
laxans Diallyl-nor-Toxiferin
Anaesthesist 11 (1962), 33
55. WASER, P.G.: Die Pharmakologie der Calebassen-
alkaloide
Bull.schweiz.Akad.med.Wiss.
22 (1966), 486
56. ZAIMIS, E. Effects of Lowered Muscle Tempera-
CANNARD, T.H. ture upon Neuromuscular Blockade
PRICE, H.: in Man
Science 128 (1958), 34
57. ZAIMIS, E.: Factors which may Modify the Pharma-
cological Action of Curare
Bull.schweiz.Akad.med.Wiss.
22 (1966), 516

Für die mir bei der Durchführung der Arbeit gewährte Unterstützung bin ich Herrn Professor Dr. med. E. Kolb, Institut für Anaesthesiologie der Freien Universität Berlin, Herrn Chefarzt Dr. med. H. Würtenberger, Kinderchirurgische Klinik der Städtischen Krankenanstalten Dortmund, sowie Herrn Oberarzt Dr. med. B. Kube, II. Anaesthesieabteilung der Städtischen Krankenanstalten Dortmund, zu besonderem Dank verpflichtet.

L e b e n s l a u f

Am 12. Februar 1936 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Herbert Leske und seiner Ehefrau Ruth Leske, geb. Sauer, in Forst (Lausitz) geboren. Von 1942 bis 1953 besuchte ich die Grund- und Oberschule in Forst (Lausitz). Seit 1953 besuchte ich die Askanische Schule in Berlin-Tempelhof und bestand an ihr im Jahre 1955 die Reifeprüfung. Das Studium der Medizin absolvierte ich an der Freien Universität Berlin, mit Ausnahme eines klinischen Semesters an der Universität Hamburg. Im Jahre 1963 bestand ich an der Freien Universität Berlin die Ärztliche Prüfung mit dem Prädikat "gut". Nach Ableistung der Medizinalassistentenzeit an verschiedenen Krankenhäusern wurde mir 1966 die Bestallung als Arzt erteilt. Seit 1965 gehöre ich der Anaesthesieabteilung der Städtischen Krankenanstalten Dortmund an. Im Jahre 1971 erhielt ich die Anerkennung als Facharzt für Anaesthesie. In den vergangenen Jahren habe ich mich zunehmend für das Fachgebiet Kinderanaesthesie spezialisiert und entscheidend am Aufbau der Kinderanaesthesie im Bereich der Kinderchirurgischen und Pädiatrischen Kliniken der Städtischen Krankenanstalten Dortmund mitgewirkt. In diesem Fachbereich arbeite ich zum gegenwärtigen Zeitpunkt als Kinderanaesthesist in verantwortlicher Position.

